



**PENGARUH PEMBENTUKAN KOKKRISTAL ATORVASTATIN-
ASAM DIPIKOLINAT DENGAN METODE *LIQUID ASSISTED
GRINDING* TERHADAP KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**

SKRIPSI

Oleh :

Shafira Faradiba Tsaniyah

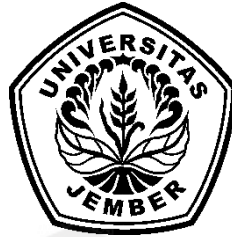
NIM 162210101078

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2020



**PENGARUH PEMBENTUKAN KOKKRISTAL ATORVASTATIN-
ASAM DIPIKOLINAT DENGAN METODE *LIQUID ASSISTED
GRINDING* TERHADAP KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

Shafira Faradiba Tsaniyah

NIM 162210101078

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2020

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Farmasi Universitas Jember;
2. Orang tua saya, Bapak Ir.H.Timbul Surjanto, M.M dan Ibu Ir.Hj. Emiliya Nuraini yang telah memberikan doa, dukungan, kasih sayang, dan perhatian yang tiada hentinya untuk memperjuangkan dan mendukung masa depan saya.
3. Saudara kandung tersayang, Mbak Sekar Rachmi Anindya, S.KM yang senantiasa memberikan doa, dukungan, dan nasehat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Dr.Yudi Wicaksono, S.Si.,M.Si.,Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F.,M.Sc.,Apt. yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikir, serta perhatian dalam membimbing saya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik;
5. Guru-guru saya di TK Dharma Wanita Situbondo, SDN 1 Dawuhan, SMPN 1 Situbondo, SMAN 1 Situbondo, dan seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mendidik, membimbing, dan memberikan ilmu yang sangat bermanfaat;
6. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.”

(QS. Al-Insyirah : 5-6)

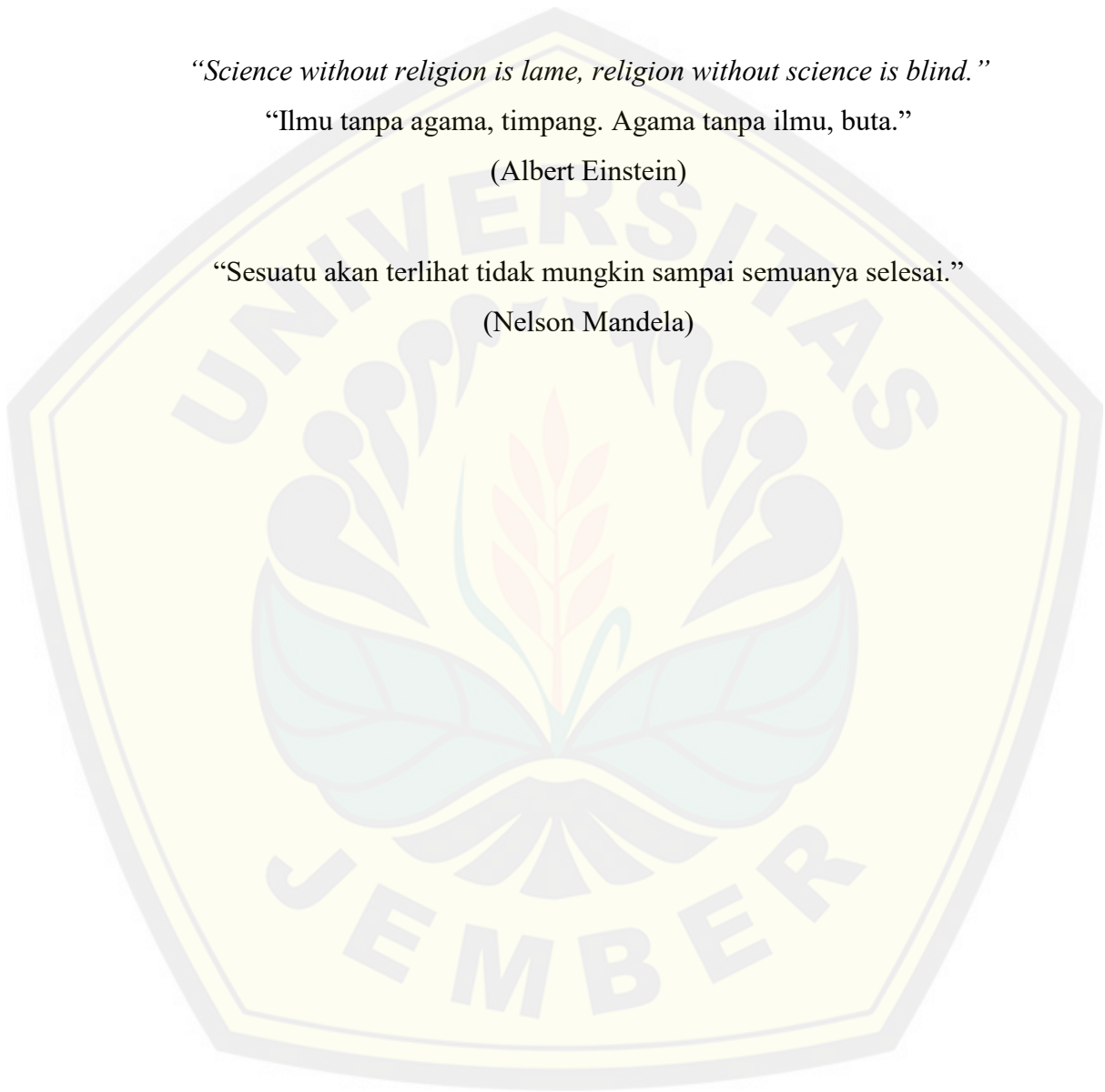
“Science without religion is lame, religion without science is blind.”

“Ilmu tanpa agama, timpang. Agama tanpa ilmu, buta.”

(Albert Einstein)

“Sesuatu akan terlihat tidak mungkin sampai semuanya selesai.”

(Nelson Mandela)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Shafira Faradiba Tsaniyah

NIM : 162210101078

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pembentukan Kokristal Atorvastatin-Asam Dipikolinat dengan Metode *Liquid Assisted Grinding* terhadap Kelarutan dan Disolusi” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 15 Februari 2020

Yang menyatakan,

Shafira Faradiba Tsaniyah

162210101078

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBENTUKAN KOKKRISTAL ATORVASTATIN-
ASAMDIPIKOLINAT DENGAN METODE *LIQUID ASSISTED*
GRINDING TERHADAP KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**

Oleh :

Shafira Faradiba Tsaniyah

NIM 162210101078

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Lusua Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Pembentukan Kokristal Atorvastatin-Asam Dipikolinat dengan Metode *Liquid Assisted Grinding* terhadap Kelarutan dan Disolusi” karya Shafira Faradiba Tsaniyah telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 26 April 2020

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt.

Lusya Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

NIP 197607242001121006

NIP 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II



Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

NIP 197910192006042002

NIP 197503092001121001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Pembentukan Kokristal Atorvastatin-Asam Dipikolinat dengan Metode *Liquid Assisted Grinding* terhadap Kelarutan dan Disolusi : Shafira Faradiba Tsaniyah: 162210101078; 2020; 103 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Bahan aktif obat (BAO) sebagian besar memiliki sifat sulit larut sehingga memerlukan upaya untuk meningkatkan kelarutannya. Kelarutan merupakan salah satu parameter fisikokimia yang menentukan jumlah konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik sehingga memberikan efek farmakologis yang efektif. Kelarutan juga berperan dalam pengontrolan laju absorpsi obat, apabila partikel obat relatif tidak larut maka absorpsi menjadi tidak sempurna sehingga respon terapeutik yang dihasilkan minimum.

Atorvastatin kalsium merupakan generasi kedua golongan statin yang paling efektif untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Pada sistem *biopharmaceutical classification system* (BCS) atorvastatin kalsium termasuk obat golongan II yaitu obat dengan kelarutan rendah namun permeabilitasnya tinggi. Kokristal merupakan suatu sistem termodifikasi dimana terdiri dari dua atau lebih molekul senyawa berupa obat dan koformer yang berada pada satu kisi kristal yang sama. Modifikasi kokristal dapat memperbaiki kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas serta stabilitas zat aktif. Pada penelitian ini pembentukan kokristal berasal dari bahan aktif atorvastatin kalsium trihidrat, koformer asam dipikolinat, dan pelarut berupa metanol dengan metode *liquid assisted grinding* (LAG).

Karakterisasi kokristal atorvastatin-asam dipikolinat dengan PXRD menghasilkan fase kristalin baru yang ditunjukkan dengan adanya puncak-puncak difraksi 2θ spesifik pada $16,69^\circ$; $17,99^\circ$; $19,11^\circ$; $21,23^\circ$; dan $22,38^\circ$. Adanya puncak difraksi yang baru dan berbeda dari pola difraksi bahan awal maupun koformer secara spesifik menunjukkan jika sampel kokristal atorvastatin-asam dipikolinat membentuk fase kristalin yang baru dengan pola kisi kristal yang berbeda dari bahan awal.

Karakterisasi dengan DSC sampel kokristal atorvastatin-asam dipikolinat yang terbentuk hanya memiliki satu puncak endotermik pada suhu 181,90°C dengan entalpi peleburan (ΔH) sebesar 17,69 J/g. Adanya puncak endotermik transisi baru pada kurva DSC yang dihasilkan menunjukkan adanya interaksi intermolekuler yang terbentuk antara bahan aktif dan koformer membentuk fase padatan yang baru.

Berdasarkan *overlay* spektrum dan data analisis karakterisasi sampel dengan FTIR sampel kokristal mengalami pergeseran puncak serapan regangan O-H dari 3056 cm^{-1} menjadi 3062 cm^{-1} . Kemudian puncak serapan C=O dari 1650 cm^{-1} menjadi 1649 cm^{-1} jika dibandingkan dengan bahan aktif. Sedangkan jika dibandingkan dengan koformer sampel kokristal mengalami perubahan intensitas (*transmittance*) untuk gugus fungsi regangan O-H dari $\pm 3000\text{-}2200$ cm^{-1} menjadi $\pm 3062\text{-}2469$ cm^{-1} . Selain itu, puncak serapan regangan C=O bergeser dari 1688 cm^{-1} menjadi 1700 cm^{-1} . Adanya pergeseran puncak serapan dan intensitas sampel dengan bahan awal menunjukkan terbentuknya kokristal.

Hasil pemeriksaan SEM yang telah dilakukan pada sampel kokristal menunjukkan bentuk *irregular rectangular* dengan panjang partikel sekitar 10-25 μm dengan topografi permukaan berongga dibandingkan bentuk dan topografi komponen awal. Hal ini mengindikasikan terbentuknya sistem kristal baru pada atorvastatin kalsium-asam dipikolinat yang berbeda dengan komponen awal.

Berdasarkan pengujian kelarutan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan bahan aktif yang digunakan karena dipengaruhi oleh interaksi intermolekuler ikatan hidrogen. Sedangkan laju disolusi yang dihasilkan oleh kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat lebih rendah daripada bahan awal diperkirakan dipengaruhi oleh besarnya ukuran partikel kokristal dan koefisien difusi.

Saran yang dapat disampaikan berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh yaitu perlu dilakukan validasi metode pada setiap prosedur penelitian dan uji stabilitas sehingga kokristal dapat menjadi salah satu modifikasi bahan obat skala industri.

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayahNya sehingga saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul “Pengaruh Pembentukan Kokristal Atorvastatin-Asam Dipikolinat dengan Metode *Liquid Assisted Grinding* terhadap Kelarutan dan Laju Disolusi”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan keterlibatan berbagai pihak. Oleh karena itu perkenankan penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan nikmat, rahmat, hidayah, serta kesempatan yang luar biasa sehingga penulisan skripsi ini dapat diselesaikan;
2. Bapak Ir.H.Timbul Surjanto, M.M dan Ibu Ir.Hj. Emiliya Nuraini yang selalu memberikan doa dan dukungan agar saya dapat memperjuangkan masa depan saya;
3. Saudara kandung tersayang, Mbak Sekar Rachmi Anindya, S.KM yang senantiasa juga memberi nasehat, doa, dan dukungan.
4. Muhammad Syamsudin Nurrohim yang saat ini bertugas di Yonarhanud 8 yang selalu mendoakan, memberikan semangat, dan sabar menemani penulis selama melakukan penelitian hingga skripsi ini dapat diselesaikan;
5. Ibu Lesty Wulandari, S.Si.,M.Farm.,Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mengizinkan dan memberikan kesempatan berharga kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan strata satu hingga selesai;
6. Ibu Indah Purnama Sary, S.Si.,M.Farm.,Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan arahan, nasehat, motivasi serta semangat kepada penulis selama menjalani pendidikan strata satu di Fakultas Farmasi Universitas Jember;

7. Bapak Dr. Yudi Wicaksono, S.Si.,M.Si., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F.,M.Sc.,Apt. selaku dosen pembimbing yang dengan tulus dan penuh kesabaran telah banyak memberikan bimbingan, nasehat, koreksi, semangat dan segenap ilmunya yang sangat bermanfaat sehingga penyusunan skripsi ini dapat selesai dengan baik;
8. Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm.,M.Sc.,Apt. dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan, kritik, dan saran yang sangat membangun dalam penulisan skripsi ini;
9. Guru-guru penulis di TK Dharma Wanita Situbondo, SDN 1 Dawuhan, SMPN 1 Situbondo, SMAN 1 Situbondo, dan seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendidik, membimbing, serta membagikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis hingga saat ini;
10. Seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas bimbingan dan bantuan yang tulus kepada penulis selama ini;
11. Ibu Itus, Mbak Titin, Mbak Hani, Mbak Melati, dan Mbak Frida yang telah membantu penulis selama melakukan penelitian di laboratorium Fakultas Farmasi dan CDAST Universitas Jember.
12. Teman seperjuangan skripsi “*Drug Modification-RG*”, Sofyan Dimas, Lyta Septi Fauziah, Heni Ratna Dila, Sri Yessika Saragih, dan Nadifa Nada atas kerja sama, semangat, dan kebersamaannya selama melakukan penelitian hingga penulisan skripsi ini terselesaikan.
13. Sahabat penulis sekaligus rekan kerja di UKMO Fassenden FFUJ Melinda Sriwulandari yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis;
14. Keluarga KKN Demung 148, Galang, Adam, Gilang, Diah, Manda, Galuh, Lia, Hayati, dan Ayu yang selalu memberikan doa dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini;
15. Teman seperjuangan skripsi di bagian Farmasetika 2016, Widiya, Anjas, Maudy, Chandra, Jes, Lathifa, Afalah, Regita, Salma, Bella, Dana, Wulan,

Sasa, Nanda, Yati, Yani, Dimas S, Sherly, Nofia, Adita yang saling memberikan semangat, canda tawa, dan doa kepada penulis;

16. Kelompok praktikum yang terdiri dari Dwi Ayu Samsuri, Firda Noor Ivana dan Roudhotul Firdaus yang selalu solid untuk menghibur dan meluangkan waktu saat dibutuhkan;
17. Teman seperjuangan “Bulan Bintang” Finola, Tyas, Monika, Jeni, Amel, Harizasi, Elin, Cece, dan Uwik atas bantuan, semangat, dan doa yang selalu diberikan kepada penulis;
18. Keluarga besar dan Alumni UKMO Fassenden FFUJ yang banyak memberikan pembelajaran, pengalaman berharga, kebersamaan dan kekompakan yang berkesan selama penulis menempuh pendidikan S1.
19. Keluarga besar “MORFIN 2016” dan “Kelas A 2016” yang saat ini sedang berjuang bersama meraih gelar Sarjana Farmasi.
20. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, yang telah banyak membantu penulis untuk menyelesaikan pendidikan strata satu di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari skripsi ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis menerima segala bentuk kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan ilmu yang bermanfaat bagi pembaca.

Jember, 18 Februari 2020

Penulis,

Shafira Faradiba Tsaniyah

DAFTAR ISI

PERSEMBAHAN.....	ii
MOTTO	iii
PERNYATAAN.....	iv
PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR PERSAMAAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kokristal.....	4
2.2 Atorvastatin Kalsium.....	6
2.3 Asam Dipikolinat	7
2.4 Metode <i>Liquid Assisted Grinding</i>	8
2.5 Kelarutan	9
2.6 Disolusi.....	10
2.7 Difraksi Sinar-X Serbuk	11
2.8 Spektrokopi Inframerah	12
2.9 Differential Scanning Calorimetry	13
2.10 Mikroskop Pemindai Elektron (SEM).....	14
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	16
3.1 Rancangan Penelitian	16
3.2 Bahan Penelitian.....	16
3.3 Alat Penelitian	16
3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	17

3.5	Alur Penelitian.....	17
3.6	Prosedur Penelitian.....	18
3.7	Karakterisasi Kokristal.....	18
3.8	Penentuan Panjang Gelombang Optimum.....	19
3.9	Pembuatan Kurva Baku.....	20
3.10	Pengujian Kelarutan Kokristal.....	20
3.11	Pengujian Disolusi.....	21
3.12	Analisis Data.....	21
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
4.1	Hasil Preparasi Kokristal Atorvastatin Kalsium dengan Metode LAG.....	24
4.2	Karakterisasi Kokristal.....	25
4.3	Hasil Penentuan Panjang Gelombang Optimum.....	34
4.4	Hasil Pembuatan Kurva Baku.....	35
4.5	Hasil Pengujian Kelarutan Kokristal.....	37
4.6	Hasil Pengujian Penetapan Kadar.....	38
4.7	Hasil Pengujian Disolusi Kokristal.....	40
BAB 5.	PENUTUP.....	45
5.1	Kesimpulan.....	45
5.2	Saran.....	45
	DAFTAR PUSTAKA.....	46
	LAMPIRAN.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Data posisi 2θ dan linieritas dari atorvastatin kalsium trihidrat, asam dipikolinat, dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	26
Tabel 4.2 Data termodinamik hasil pengujian DSC	28
Tabel 4.3 Perbandingan spektrum FTIR atorvastatin kalsium trhidrat dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	30
Tabel 4.4 Perbandingan spektrum FTIR asam dipikolinat dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	30
Tabel 4.5 Hasil absorbansi larutan baku atorvastatin kalsium trihidrat	35
Tabel 4.6 Hasil uji kelarutan atorvastatin kalsium trihidrat dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat ($37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, $n=3$)	37
Tabel 4.7 Data hasil penetapan kadar atorvastatin kalsium trihidrat dalam sampel kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	39
Tabel 4.8 Hasil uji disolusi atorvastatin kalsium trihidrat dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat ($37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 100 rpm, $n=2$)	40
Tabel 4.9 AUC atorvastatin kalsium trihidrat dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dalam media air suling (Rerata \pm SD, $n=2$)	42
Tabel 4.10 Efisiensi disolusi dalam media air suling (Rata-rata \pm SD)	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Synthon yang sering terdapat pada kokristal	5
Gambar 2.2 Struktur kimia atorvastatin kalsium	6
Gambar 2.3 Struktur senyawa asam dipikolinat	8
Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian.....	17
Gambar 4.1 Hasil preparasi kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	24
Gambar 4.2 Difraktogram PXRD	27
Gambar 4.3 Kurva DSC	28
Gambar 4.4 Spektrum FTIR	31
Gambar 4.5 Perkiraan susunan <i>synthon supramolekuler</i> ATV-AD.....	32
Gambar 4.6 Gambar topograf SEM.....	33
Gambar 4.7 Serapan larutan atorvastatin kalsium trihidrat dan atorvastatin kalsium pada spektrofotometer UV-Vis	34
Gambar 4.8 Kurva baku atorvastatin kalsium trihidrat	36
Gambar 4.9 Kelarutan atorvastatin kalsium trihidrat dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	37
Gambar 4.10 Profil disolusi atorvastatin kalsium trihidrat dengan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	40
Gambar 4.11 Profil rasio AUC disolusi kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat terhadap AUC atorvastatin kalsium trihidrat	43

DAFTAR PERSAMAAN

Persamaan 2.1 Persamaan <i>Noyes Whitney</i>	10
Persamaan 2.2 Persamaan <i>Bragg</i>	11



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelarutan merupakan salah satu parameter fisikokimia yang menentukan jumlah konsentrasi obat yang diharapkan dalam sirkulasi sistemik sehingga memberikan efek farmakologis yang efektif (Jagtap dkk., 2018). Kelarutan juga berperan dalam pengontrolan laju absorpsi obat, oleh karena itu senyawa-senyawa yang relatif tidak larut akan mencerminkan ketidak sempurnaan absorpsi sehingga respon terapeutik yang dihasilkan minimum (Ansel, 1989; Martin dkk., 1993).

Atorvastatin kalsium merupakan generasi kedua golongan statin yang paling efektif untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah (Prabhu dkk., 2016). Mekanisme kerja dari atorvastatin kalsium yaitu dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif, enzim tersebut merupakan pengontrol laju metabolisme penghasil kolesterol (Surgeons, 2005). Pengontrolan terhadap kadar kolesterol di dalam darah akan mencegah resiko terjadinya serangan jantung dan stroke. Pada sistem *biopharmaceutical classification system* (BCS) atorvastatin kalsium termasuk obat golongan II yaitu obat dengan kelarutan rendah namun permeabilitasnya tinggi, sehingga *rate limiting step* dari atorvastatin kalsium terletak pada laju disolusinya (Yin dkk., 2009).

Salah satu upaya yang efektif untuk meningkatkan kelarutan bahan obat yakni dengan cara kokristalisasi. Kokristal merupakan suatu sistem termodifikasi dimana terdiri dari dua atau lebih molekul senyawa berupa obat dan koformer yang berada pada satu kisi kristal yang sama (Stahly, 2007; Sathisaran dkk., 2018). Modifikasi kokristal dapat memperbaiki laju disolusi, bioavailabilitas serta stabilitas zat aktif. Keunggulan dari pembentukan kokristal yakni lebih stabil daripada amorf, adanya pilihan koformer yang beragam serta tidak mengubah struktur bahan aktif obat (BAO) sehingga efek farmakologis yang dihasilkan akan tetap (Williams dkk., 2013; Perlovich dkk., 2014; Kumar dkk., 2017). Penelitian untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium telah dilakukan melalui preparasi kokristal dengan asam dipikolinat sebagai koformer menggunakan

metode penguapan pelarut. Hasilnya terbukti dapat meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium sebesar 192% serta laju disolusinya meningkat pada waktu 15 dan 120 menit masing-masing sebesar 300 dan 184% (Wicaksono dkk., 2017).

Berdasarkan uraian tersebut diatas, maka akan dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi melalui pembentukan kokristal atorvastatin kalsium menggunakan asam dipikolinat sebagai koformer. Pemilihan koformer tersebut dikarenakan memiliki dua donor proton dan empat akseptor proton sehingga sangat potensial untuk membentuk kokristal melalui ikatan *synthon* supramolekuler. Asam dipikolinat terbukti dapat digunakan sebagai koformer pada kokristal parasetamol dengan peningkatan kelarutan sangat signifikan (Hiendrawan dkk., 2016). Selain itu, koformer asam dipikolinat juga bersifat inert dan tidak menimbulkan efek toksik secara farmakologis.

Pada penelitian ini pembentukan kokristal dilakukan dengan metode *liquid assisted grinding* (LAG) karena prosesnya sederhana, cepat dan lebih efisien (Tan dkk., 2016). Kokristal yang terbentuk akan dikarakterisasi menggunakan *power X-ray diffraction* (PXRD), *differential scanning calorimetry* (DSC), *fourier transform infrared* (FTIR), dan *scanning electron microscopy* (SEM).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka didapatkan beberapa rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu sebagai berikut :

- a. Apakah atorvastatin kalsium dapat membentuk kokristal dengan koformer asam dipikolinat melalui metode LAG?
- b. Apakah jenis ikatan *synthon* supramolekuler yang terlibat dalam pembentukan kokristal atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat?
- c. Apakah ada pengaruh pembentukan kokristal atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat terhadap kelarutan dan laju disolusi atorvastatin kalsium?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan umum yaitu untuk menghasilkan peningkatan kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium berdasarkan modifikasi pembentukan kokristal, sedangkan tujuan khusus pada penelitian ini adalah :

- a. Pembentukan kokristal atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat melalui metode LAG.
- b. Menentukan interaksi intermolekuler yang terbentuk pada kokristal atorvastatin kalsium dengan koformer berupa asam dipikolinat.
- c. Menentukan adanya pengaruh pembentukan kokristal atorvastatin kalsium menggunakan koformer asam dipikolinat terhadap kelarutan dan laju disolusi.

1.4 Manfaat Penelitian

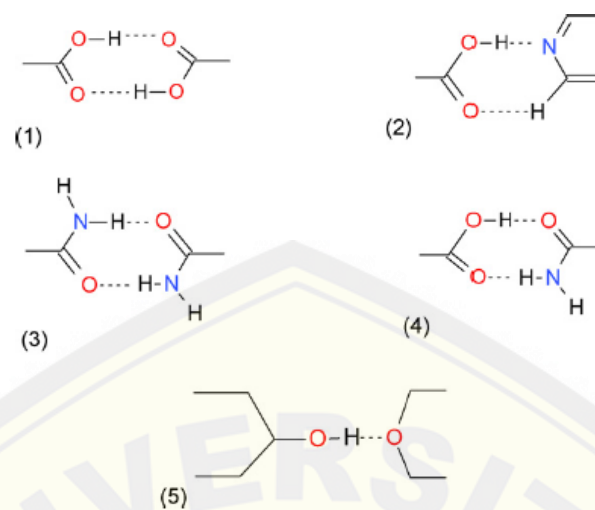
Penelitian ini dapat menghasilkan informasi ilmiah tentang pengembangan kokristal BAO. Informasi mengenai modifikasi BAO dengan cara pembentukan kokristal untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat di dalam tubuh.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kokristal

Kokristal merupakan bagian dari kelompok kristal multikomponen disamping kristal hidrat dan garam. Metode pembentukan kokristal umumnya digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari zat aktif farmasi tanpa memberikan perubahan pada aktivitas farmakologi (He dkk., 2008). Kokristal merupakan material padat yang terdiri dari dua atau lebih molekul (BAO dan koformer) yang dihubungkan dengan ikatan antar molekul seperti ikatan hidrogen dan Van der Waals membentuk kisi kristal yang stabil (Leuner dkk., 2000). Kestabilan sistem kokristal dipengaruhi adanya ikatan non kovalen antar molekul penyusun pada kisi kristal yakni ikatan hidrogen, interaksi $\pi-\pi$, interaksi CH- π , interaksi C=O- π , dan daya kontak Van der Waals (Schultheiss dkk., 2009; Najjar dkk., 2014; Velmurugan dkk., 2016; Karagianni dkk., 2018). Ikatan hidrogen yang terjadi nantinya akan membentuk formasi *synthon* supramolekuler (Qiao dkk., 2011).

Synthon supramolekuler merupakan serangkaian molekul gugus fungsi dari BAO yang diperkirakan dapat membentuk interaksi secara interseluler dengan koformer dalam kokristal yang terdiri dari dua jenis formasi yakni homosinton dan heterosinton (Qiao dkk., 2011; Karagianni dkk., 2018). Homosinton merupakan interaksi intermolekuler yang terdiri dari dua gugus fungsi yang sama, contohnya asam-asam atau amida-amida. Heterosinton merupakan interaksi intermolekuler yang terdiri dari dua gugus fungsi yang berbeda, contohnya asam-amida atau asam-piridin (Qiao dkk., 2011). Adapun interaksi *synthon* supramolekuler pada pembentukan kokristal ditunjukkan pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Synthons yang sering terdapat pada kokristal (Qiao dkk., 2011).

Kelebihan dari modifikasi kokristal yakni dapat meningkatkan sifat fisikokimia seperti kelarutan, laju disolusi, kompresibilitas, higroskopisitas, dan stabilitas fasa solid tanpa mempengaruhi efek terapeutik BAO (Lu dkk., 2010). Selain itu, modifikasi kokristal juga memiliki potensi yang baik untuk diterapkan pada BAO termasuk asam, basa, dan molekul yang tidak terionisasi karena pada sistem kokristal tidak terjadi transfer proton (Banerjee dkk., 2005; Aakeröy dkk., 2007; Adeyeye, 2008).

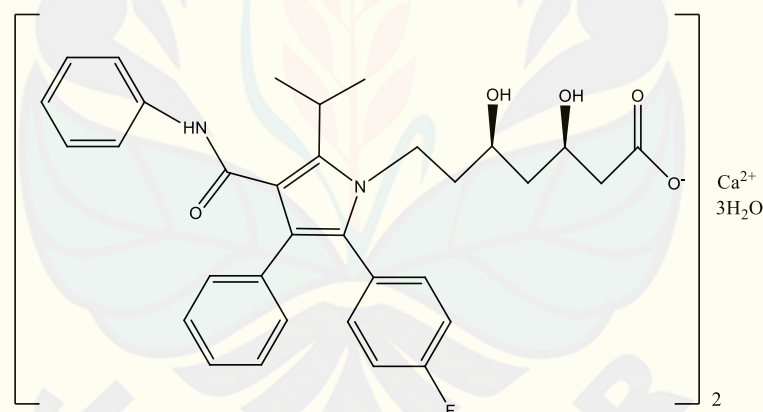
Mekanisme peningkatan kelarutan melalui pembentukan kisi kristal dipengaruhi oleh adanya keberadaan koformer dalam kokristal yang berinteraksi membentuk suatu susunan kisi kristal yang berbeda dengan susunan kisi kristal bahan aktif obat. Keberadaan koformer tersebut diketahui dapat mengganggu periodisasi kisi kristal sehingga dapat menurunkan tingkat keteraturan kisi kristal (Gadade dkk., 2017; Bolla dan Nangia., 2016). Penurunan tingkat keteraturan kisi kristal selanjutnya akan menurunkan energi bebas kisi kristal dalam kokristal (Thomas dkk., 2006). Oleh sebab itu pembentukan kokristal merupakan salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif obat melalui mekanisme penurunan energi bebas kisi kristal (Thakuria dkk., 2013; Alhalaweh dkk., 2012; Kuleshova dkk., 2013).

Metode preparasi kokristal umumnya dibagi menjadi dua yaitu metode cair (pelarutan) dan metode padat/penggerusan (Mohammad dkk., 2011). Metode

pelarutan terdiri dari metode penguapan pelarut, metode reaksi kristalisasi, dan metode kristalisasi dengan pendinginan. Metode padat/penggerusan dibagi menjadi metode penggerusan kering dan penggerusan yang disertai dengan penetasan pelarut (Qiao dkk., 2011).

2.2 Atorvastatin Kalsium

Atorvastatin kalsium merupakan generasi kedua golongan statin yang paling efektif secara peroral untuk menurunkan kolesterol total, *low density lipoprotein* dan trigliserida dalam darah (Prabhu dkk., 2016; Wicaksono dkk., 2017). Rentang dosis atorvastatin kalsium sebesar 10-80 mg (Rosenson, 2003). Bahan obat ini memiliki mekanisme kerja dengan cara selektif menghambat enzim *3-hidroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG CoA) (Rao dkk., 2011). Struktur kimia dari atorvastatin kalsium ditunjukkan pada gambar 2.2



Gambar 2.2 Struktur kimia atorvastatin kalsium.

Secara fisik atorvastatin kalsium berbentuk bubuk kristal putih, tidak larut dalam air dengan pH 4 dan dibawahnya, sangat sedikit larut dalam air suling, buffer fosfat pH 7,4 dan asetonitril, sedikit larut dalam etanol, dan mudah larut dalam metanol (U.S Food and Drug Administration, 2006). Atorvastatin kalsium memiliki bioavailabilitas yang rendah yakni sekitar 12% namun permeabilitasnya di dalam usus baik (Wicaksono dkk., 2017). Nilai kelarutan atorvastatin kalsium di dalam air sebesar 0,1 mg/ml, oleh sebab itu atorvastatin kalsium termasuk salah

satu obat yang berada pada sistem *biopharmaceutical classification system* (BCS) golongan II (Rosenson, 2003). *Rate limiting step* pada obat golongan BCS kelas II terletak pada laju disolusinya (Yin dkk., 2009; Shayanfar dkk., 2013).

Adanya data bioavailabilitas yang rendah menunjukkan bahwa atorvastatin kalsium tersebut memiliki laju disolusi yang buruk sehingga mempengaruhi daya absorpsi di dalam tubuh (Gozali dkk., 2014). Peningkatan dosis merupakan salah satu pilihan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat di dalam tubuh, namun hal itu dapat menimbulkan efek berupa abnormalitas hepar, rhabdomyolisis, arthralgia, dan kerusakan ginjal (Kadu dkk., 2011).

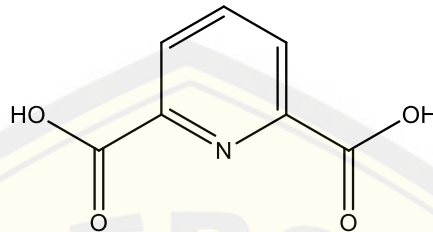
Adapun upaya yang telah dilakukan oleh para peneliti untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium yaitu dengan cara pembentukan padatan solvat dan amorf. Hasilnya terbukti mempengaruhi laju kelarutan dan disolusi dari atorvastatin kalsium awal (Kim dkk., 2008; Lakshmi dkk., 2010; Chadha dkk., 2012).

Selain itu, telah dilakukan juga penelitian lain oleh Wicaksono dkk., (2017) dimana atorvastatin kalsium dibentuk menjadi kokristal dengan isonikotinamida sebagai koformer menggunakan metode penguapan pelarut. Hasil penelitian tersebut dapat meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium sebesar 192% serta laju disolusinya meningkat pada waktu 15 dan 120 menit masing-masing sebesar 300 dan 184%. Kokristal yang terbentuk bersifat lebih stabil secara termodinamik dibandingkan padatan solvat dan amorf karena tidak mengalami perubahan bentuk baik dalam proses preparasi maupun penyimpanan (Karagianni dkk., 2018).

2.3 Asam Dipikolinat

Asam dipikolinat merupakan sinonim dari asam piridin-2,6-dikarboksilat yang merupakan turunan dari asam karboksilat. Senyawa ini memiliki rumus molekul $C_7H_5NO_4$ dan bobot molekul sebesar $167,12 \text{ gmol}^{-1}$ (National Center for Biotechnology Information, 2019). Kelarutan asam dipikolinat dalam air sebesar 0,03 M atau 5 mg/ml pada suhu 25°C (National Center for Biotechnology

Information, 2019). Sedangkan untuk titik leburnya berada pada suhu $\pm 260^{\circ}\text{C}$ (Hiendrawan dkk., 2016). Adapun struktur kimia dari asam dipikolinat ditampilkan pada gambar 2.3



Gambar 2.3 Struktur senyawa asam dipikolinat.

Fungsi biologis dari asam dipikolinat yakni memiliki kemampuan untuk aktivasi-inaktivasi beberapa enzim yang mengandung logam, menghambat transfer elektron dan oksidasi LDL (*Low Density Lipid*) (Siddiqi dkk., 2010). Selain itu asam dipikolinat merupakan salah satu ligan yang cocok untuk senyawa farmakologi aktif karena bersifat *amphophilic* dengan toksisitas yang rendah (Murakami dkk., 2003).

Asam dipikolinat dapat berperan sebagai ligan anionik berupa *dipic*²⁻. Ligan dipikolinat merupakan jenis ligan tridentat dengan tiga atom donor pasangan elektron yaitu N (nitrogen) dan dua atom O (oksigen). Adanya lebih dari satu atom donor, maka ligan dipikolinat termasuk jenis ligan pengkhelat (Fell dkk., 2001). Penelitian terkait modifikasi asam dipikolinat melalui pembentukan kokristal menggunakan bahan aktif paracetamol dengan metode *supercritical antisolvent* (SAS) terbukti dapat meningkatkan laju disolusi sebanyak 2,45 kali lipat dibandingkan paracetamol murni (Hiendrawan dkk., 2016).

2.4 Metode *Liquid Assisted Grinding*

Preparasi kokristal umumnya dibagi menjadi dua yaitu metode cair (pelarutan) dan metode padat/penggerusan (Mohammad dkk., 2011). Metode pelarutan dibagi menjadi metode penguapan pelarut, metode reaksi kristalisasi, dan metode kristalisasi dengan pendinginan. Metode penggerusan terdiri dari

penggerusan basah/kering, *melt-extrusion*, *slurry method*, *supercritical fluid*, dan kompresi basah/kering (Thakuria dkk., 2013; Douroumis dkk., 2017).

Metode penggerusan atau *grinding* umumnya digunakan dalam proses pembentukan kokristal. Proses *grinding* dilakukan dengan cara mencampurkan kedua komponen kokristal (BAO dan koformer) secara bersama-sama kemudian digiling menggunakan *ball mill/vibratory mill* (Qiao dkk, 2011). Metode *grinding* dapat dilakukan dengan dua metode yaitu *dry grinding* dan *solvent drop grinding*. Metode ini dilaporkan sebagai salah satu metode yang ekonomis dan ramah lingkungan (Sekhon, 2009).

Metode *liquid assisted grinding* (LAG) merupakan perpaduan antara teknik penguapan pelarut dengan *solid state grinding*. Dimana BAO dan koformer dengan perbandingan stokiometris yang sesuai dicampurkan kedalam mortir kemudian diteteskan sedikit demi sedikit pelarut lalu digerus/digiling selama beberapa menit. Teknik LAG ini bertujuan untuk meningkatkan laju pembentukan kokristal (Jung dkk., 2010).

Keunggulan utama teknik ini yaitu menggunakan pelarut yang minimum dan tidak tergantung pada suhu (Trask dkk., 2005; Douroumis dkk., 2017). Selain itu metode penggilingan dengan bantuan cairan memberikan pembentukan fase kokristal yang lebih cepat dalam tingkat kristalinitas yang lebih tinggi daripada penggilingan kering (Friedl dkk., 2009).

2.5 Kelarutan

Kelarutan merupakan salah satu parameter farmakodinamik yang didefinisikan sebagai jumlah maksimum dari zat terlarut yang dapat larut dalam medium pelarut pada suhu dan tekanan tertentu (Adeyeye, 2008). Kelarutan dipengaruhi oleh bentuk zat padat, medium atau jenis pelarut, suhu dan tekanan (Fakult dkk., 2008).

Menurut sistem *biopharmaceutical classification system* (BCS) suatu obat dianggap sangat larut ketika kekuatan dosis tertinggi larut dalam ≤ 250 ml air pada rentang pH 1-7,5 (suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$) dan dikatakan sangat permeabel ketika

tingkat absorpsi obat dalam tubuh $\geq 90\%$ dari dosis yang diberikan berdasarkan pada keseimbangan massa atau kestabilan di lingkungan pencernaan. Obat dianggap cepat melarut ketika tidak kurang 85% dari jumlah yang tertera pada label larut dalam waktu 30 menit menggunakan alat disolusi tipe keranjang/*basket* (100 rpm) dan tipe dayung/*paddle* (50 rpm) di ≤ 900 ml larutan buffer (Benet, 2013; Kunde dkk., 2015)

Kelarutan adalah salah satu faktor penting karena akan menentukan jumlah obat yang dapat terlarut dan diabsorpsi di dalam tubuh sehingga menghasilkan efek farmakologis yang efektif. Suatu obat akan masuk ke dalam sirkulasi sistemik dan menghasilkan efek terapeutik, ia pertama-tama harus berada dalam bentuk larutan (Ansel, 1989). Obat-obat dengan tingkat kelarutan yang rendah berarti ketersediaan hayati rendah sehingga proses absorpsi dari suatu obat akan berjalan lambat. Obat dengan daya kelarutan rendah membutuhkan modifikasi formulasi yang lebih kompleks dan mahal serta akan memberikan beban kepada pasien karena dosis harus ditinggikan secara berulang hingga didapatkan efek farmakologi yang sesuai (Edwards dkk., 2008).

2.6 Disolusi

Disolusi merupakan salah satu parameter kinetik yang menunjukkan jumlah obat yang terdispersi secara molekuler dalam sejumlah pelarut tertentu per satuan waktu. Nilai laju disolusi bergantung pada kelarutan suatu senyawa. Laju disolusi akan mempengaruhi ketersediaan jumlah dan bioavailabilitas obat di dalam tubuh (Niazi, 2009). Laju disolusi dinyatakan dengan persamaan Noyes-Whitney seperti pada persamaan 2.1 :

$$\frac{dm}{dt} = A \frac{D}{d} (C_s - C_b) \dots \dots \dots (1)$$

Pada persamaan tersebut m menunjukkan jumlah zat yang terlarut dalam pelarut tertentu, dm/dt menunjukkan laju disolusi, D sebagai koefisien difusi zat terlarut dalam larutan, A merupakan luas permukaan zat terlarut yang kontak

dengan pelarut, d menunjukkan ketebalan lapisan difusi, C_s adalah kelarutan zat padat dan C_b menyatakan konsentrasi zat terlarut pada waktu t (Martin dkk., 1993).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi yakni ukuran partikel solut, kondisi permukaan partikel solut, viskositas pelarut, suhu, dan kelarutan zat aktif (Martin dkk., 1993). Adapun penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Sheetal dkk (2015) tentang pembentukan kokristal dengan bahan aktif fenofibrat dengan koformer nikotinamida menggunakan metode *solvent drop grinding* menghasilkan peningkatan kelarutan yang signifikan namun laju disolusinya mengalami penurunan. Berdasarkan penelitian tersebut menunjukkan bahwa kelarutan bukan merupakan satu-satunya faktor yang mempengaruhi laju disolusi melainkan juga ukuran partikel yang berhubungan dengan koefisien difusi.

2.7 Difraksi Sinar-X Serbuk

Difraksi sinar-X atau dapat disebut sebagai *X-Ray Diffraction* merupakan suatu teknik yang umumnya dapat digunakan untuk menentukan unsur maupun senyawa kimia, struktur kisi kristal, parameter kisi, dan volume kisi (Smallman dkk., 2000). Selain itu PXRD juga merupakan salah satu metode untuk menganalisis dan megkarakterisasi kristalografi karena dapat digunakan untuk identifikasi polimorfisme, komposisi dan struktur kisi kristal yang terbentuk (Suryanarayanan dkk., 2007).

Sampel yang digunakan untuk analisis dapat berupa serbuk yang berlaku sebagai kristal dengan ukuran kecil, film dan padatan dengan jumlah sekitar 10-20mg. Hasil analisis PXRD berupa difraktogram terdiri atas satu seri puncak-puncak yang dideteksi pada sebaran sudut tertentu. Karakteristik kristalografi dari sampel dihubungkan dengan sudut, intensitas relatif, dan *d-spacing* (Suryanarayanan dkk., 2007).

Difraksi kristal dinyatakan berdasarkan persamaan Bragg (Cullity, 1978). Secara matematis rumus Bragg dapat dituliskan seperti persamaan 2.2 :

$$n\lambda = 2d \sin \theta \dots\dots\dots(2)$$

dimana,

n =bilangan bulat 1,2,3...

λ =panjang gelombang sinar-X

d =jarak antar bidang kristal

θ =sudut difraksi atau sudut pantulan

Pada hukum Bragg tersebut terdapat hubungan antara panjang gelombang radiasi elektromagnetik dengan sudut difraksi dan jarak antar kisi dalam sampel kristal. Orientasi acak bahan serbuk kemungkinan diperoleh dari pemindaian sampel arah pantulan kisi kristal pada rentang sudut 2θ . Setiap kristal memiliki deretan jarak kisi (*d-spacings*) yang khas dan spesifik sehingga sampel kristal mudah diidentifikasi berdasarkan konversi puncak difraksi yang terbentuk (Suryanarayanan dkk., 2007).

Pola difraksi dari hasil analisis PXRD menggambarkan struktur kisi dan sidik jari struktur kristal. Terbentuknya struktur kristal baru dapat diketahui dengan membandingkan antara kesamaan kristalografi sampel dengan bahan yang digunakan sebagai pembanding (BAO murni, koformer murni, atau campuran fisik dari keduanya) (Suminta, 2003).

2.8 Spektrokopi Inframerah

Spektroskopi infra merah merupakan salah satu studi yang berkaitan dengan interaksi antara radiasi elektromagnetik dengan materi sampel pada rentang panjang gelombang (λ) 0,7-500 mm (Dachriyanus, 2004). Spektrofotometer infra merah umumnya digunakan untuk menentukan gugus fungsi dari suatu senyawa organik yang belum diketahui dan memperoleh informasi terkait struktur senyawa organik dengan membandingkan daerah sidik jarinya selain itu, dapat juga digunakan untuk menentukan atau mengidentifikasi bahan organik maupun anorganik yang berada dalam suatu campuran (Dachriyanus, 2004).

Pengukuran spektrum inframerah yang umumnya digunakan untuk menganalisis senyawa obat berada pada rentang panjang gelombang 4000-

400 cm^{-1} atau pada daerah cahaya inframerah tengah (*mid-infrared*) (Duerst, 2007). Energi yang dihasilkan oleh radiasi sinar ini akan memberikan vibrasi atau getaran pada molekul (Dachriyanus, 2004). Sampel yang digunakan untuk analisis spektroskopi inframerah dapat berupa padatan, cairan, dan dalam bentuk uap. Spektroskopi inframerah tertransformasi *fourier* (*Spectroscopi Fourier Transform Infrared*; FTIR) memiliki keunggulan berupa waktu analisis yang lebih cepat dibandingkan spektroskopi inframerah tanpa merusak komponen sampel dan dapat dilakukan serentak untuk beberapa komponen (Doyle, 1992; Dachriyanus, 2004).

Karakteristik hasil pita serapan akan memiliki ciri pada daerah khusus karena molekul dari sampel akan mengabsorpsi radiasi inframerah pada frekuensi panjang gelombang tertentu sehingga terjadi vibrasi atau pembelokan serapan pada spektra IR yang memberikan informasi keberadaan gugus fungsi (Duerst, 2007). Selain itu, spektroskopi inframerah juga dapat mengidentifikasi interaksi intramolekul seperti ikatan hidrogen pada sampel. Asam karboksilat dalam bentuk monomer memberikan daerah serapan pada panjang gelombang 1760 cm^{-1} , sedangkan asam karboksilat dalam bentuk dimer memberikan serapan pada panjang gelombang yang lebih rendah yaitu 1710 cm^{-1} (Pavia dkk., 2009).

Analisis sampel menggunakan spektra inframerah menjadi sangat penting karena dapat mendeteksi pembentukan kokristal, terutama yang tersusun dari koformer asam karboksilat dan ikatan hidrogen netral O-H---N yang dibentuk dari asam dan basa. Sedangkan asam karboksilat dalam bentuk anion memiliki serapan berdasarkan pita peregangan tunggal C-O pada rentang panjang gelombang 1000-1400 cm^{-1} . Selain itu untuk ikatan intermolekuler hidrogen netral pada sampel O-H---N memiliki serapan berdasarkan pita peregangan yang lebar pada panjang gelombang sekitar 2450 dan 1950 cm^{-1} (Schultheiss dan Newman, 2009).

2.9 Differential Scanning Calorimetry

DSC atau *Differential Scanning Calorimetry* merupakan suatu teknik yang digunakan untuk menganalisis perubahan termal yang dibutuhkan untuk

meningkatkan suhu pada sampel dan pembanding sebagai fungsi terhadap suhu. Prinsip dari analisis menggunakan alat DSC yaitu ketika sampel berada pada fase transisi, sampel uji maupun sampel pembanding akan mempertahankan suhu diantaranya agar bernilai sama sehingga terjadi pelepasan dan penyerapan panas sehingga dapat dideteksi perubahan fase yang terjadi pada sampel (Giron, 2007).

Melalui analisis DSC dapat diketahui transformasi fase dan sifat bahan sampel seperti proses fusi, kristalisasi, suhu transisi gelas, fase transisi, panas peleburan, kristalinitas, kemurnian, dan stabilitas panas. Analisis dengan menggunakan alat DSC efektif untuk penapisan dan pengujian panas pada sampel kokristal sehingga diperoleh data berupa titik lebur dan entalpi peleburan secara bersamaan oleh karena itu prosesnya berjalan cepat (Qiao dkk., 2011).

2.10 Mikroskop Pemindai Elektron (SEM)

Mikroskop elektron merupakan mikroskop yang memanfaatkan elektron statik maupun elektromagnetik untuk mengontrol pencahayaan dan tampilan gambar. Mikroskop elektron sendiri memiliki keunggulan daripada mikroskop cahaya sehingga resolusinya jauh lebih besar karena digunakannya berkas elektron yang diakselerasi dan adanya lensa elektromagnetik. Selain itu radiasi yang dimiliki oleh elektron jauh lebih kecil yaitu 10.000 kali lebih pendek daripada panjang gelombang radiasi cahaya. Oleh sebab itu, karena panjang gelombang radiasi elektron lebih kecil daripada radiasi cahaya maka gambar hasil analisisnya memiliki resolusi dan perbesaran yang sangat baik daripada mikroskop cahaya (Setianingsih, 2017).

Mikroskop pemindai elektron atau *Scanning Electron Microscopy* merupakan salah satu macam dari mikroskop elektron. Mikroskop SEM ini dapat mengamati sampel dalam bentuk tiga dimensi karena sampel dipindai menggunakan sinar elektron dengan energi tinggi. Kelebihan lain dari mikroskop SEM dibandingkan mikroskop cahaya yakni memiliki tingkat perbesaran yang jauh lebih tinggi >10.000 kali dan dapat mengamati kedalaman permukaan sampel hingga 100 kali. Struktur kristalin, komposisi kimia sampel, orientasi bahan

penyusun sampel, informasi mikrograf berupa topografi permukaan dan ukuran partikel dapat dianalisis berdasarkan interaksi antara elektron dan sampel (Zhou dkk., 2007; Qiao dkk., 2011).



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan merupakan suatu penelitian eksperimental laboratorik (*true experimental*). Dalam penelitian ini, tahapan penelitian yang dilakukan adalah: 1. Preparasi kokristal atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat menggunakan metode *liquid assisted grinding* (LAG); 2. Karakterisasi kokristal yang terbentuk dengan PXRD, DSC, FTIR, dan SEM; 3. Pengujian kelarutan dan disolusi; 4. Analisis data.

3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah atorvastatin kalsium trihidrat *grade* farmasi (kadar 97%) dan asam dipikolinat *grade* sintesis (kadar 99%) yang diperoleh dari Pfizer (Irlandia) dan Sigma-Aldrich (Jerman). Sedangkan pelarut yang digunakan yaitu metanol yang diperoleh dari PT Merck KGaA (Jerman) dan aquadest (CV Makmur Sejati).

3.3 Alat Penelitian

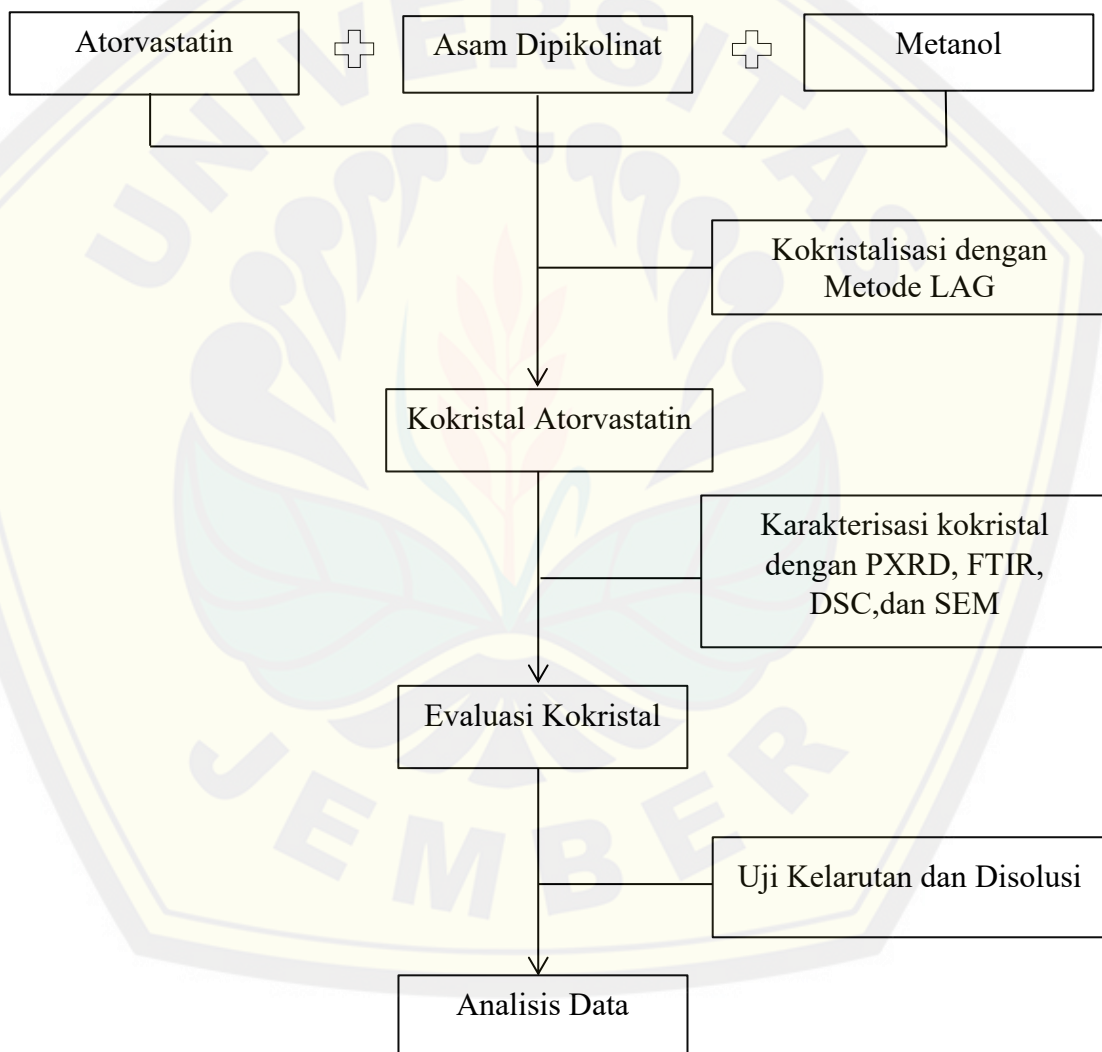
Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Precisa ES 225SM-DR), *Spectrofotometer UV-VIS* (Thermo Scientific Genesys), *Differential Scanning Calorimeter* (Thermo plus EVO DSC 8230), *Powder X-Ray Diffractometer* (Panalytical Xpert Pro), *Forier Transform Infrared Spectrophotometer* (Bruker FTIR Alpha II), *Scanning Electron Microscope* (Hitachi TM 3000), alat uji disolusi (Logan UDT 804), *orbital shaker*, *vortex mixer* dan perangkat lunak SPSS 16.0 for windows.

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2019 – Februari 2020.

3.5 Alur Penelitian

Alur penelitian yang dilakukan tampak pada gambar 3.1



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Preparasi Kokristal Atorvastatin Kalsium dengan Metode LAG

Penimbangan dilakukan sesuai perbandingan ekuimolar sistem kokristal atorvastatin kalsium dan asam dipikolinat. Hasil penimbangan diletakkan dalam mortir dan digerus sampai halus dan homogen. Setelah bahan tercampur merata dan homogen, pelarut metanol sebanyak 10% diteteskan diatas campuran tersebut lalu dicampur dan digerus hingga homogen. Hasil campuran tersebut diayak dengan pengayak ukuran mesh 80 sehingga menghasilkan serbuk halus.

3.7 Karakterisasi Kokristal

3.7.1 Karakterisasi Kokristal dengan PXRD

Karakterisasi kokristal dilakukan dengan metode PXRD (*Powder X-Ray Diffraction*) menggunakan alat Philip Xpert Diffractometer dan sumber radiasi $\text{CuK}\alpha 1$ ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$). Tujuan dari karakterisasi ini yaitu untuk menganalisis dan mengidentifikasi polimorfisme, komposisi dan struktur kisi kristal. Serbuk sampel yang telah diratakan menggunakan spatula diletakkan dalam rongga sampel holder *X-ray diffraction*, kemudian diuji pada tegangan 40 kV dan arus 30 mA serta kecepatan memindai $2\theta = 10^\circ / \text{menit}$ (dalam rentang 2θ pada $5\text{-}50^\circ / \text{menit}$).

3.7.2 Karakterisasi Kokristal dengan DSC

Uji DSC pada sampel kokristal yang terbentuk dikarakterisasi dengan alat Thermo plus EVO DSC 8230. Tujuan dari karakterisasi ini untuk mengetahui transformasi fase dan sifat bahan sampel seperti proses fusi, kristalisasi, suhu transisi gelas, fase transisi, panas peleburan, kristalinitas, kemurnian, dan stabilitas panas. Sekitar 2 mg sampel diletakkan di wadah aluminium yang ditutup rapat dan diletakkan dalam ruang sampel. Alat DSC kemudian dijalankan alat pada suhu $30\text{-}200^\circ\text{C}$ dengan laju pemanasan $10^\circ\text{C}/\text{menit}$ dengan dialiri gas nitrogen kering kecepatan 50 mL/menit.

3.7.3 Karakterisasi Kokristal dengan FTIR

Karakterisasi FTIR pada sampel kokristal dilakukan dengan alat Bruker FTIR Alpha II. Tujuan karakterisasi menggunakan FTIR yaitu untuk mengetahui gugus fungsi serta interaksi antar molekul atorvastatin dan asam dipikolinat pada sampel. Sebanyak 5 mg sampel diletakkan pada papan sampel (*Alpha Bruker*) kemudian diuji pada rentang bilangan gelombang $600-4000\text{ cm}^{-1}$.

3.7.4 Karakterisasi Kokristal dengan SEM

Karakterisasi SEM pada sampel melibatkan alat Hitachi TM 3000 dengan perbesaran yang sesuai. Tujuan dilakukannya karakterisasi SEM yaitu untuk mengetahui topografi kokristal yang terbentuk secara mikroskopis. Sampel sebanyak kurang lebih 2 mg diletakkan pada *specimen tub* yang telah diberi perekat dan disalut platina selama 20 detik menggunakan *ion sputter* Hitachi E-1045. Kemudian sampel dimasukkan dalam *holder base* SEM dengan tegangan 15 kV dan arus pemeriksaan 12 mA.

3.8 Penentuan Panjang Gelombang Pengukuran Spektrofotometer UV-Vis

Dilakukan scanning panjang gelombang pengukuran pada uji kelarutan dari larutan atorvastatin kalsium dan asam dipikolinat dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Ditimbang atorvastatin kalsium murni sebanyak 10 mg lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL (100 ppm), lalu ditambahkan air suling hingga tanda batas kemudian dikocok hingga larut. Larutan baku induk atorvastatin kalsium (100 ppm) diencerkan dengan cara memipet sebanyak 5 ml larutan atorvastatin kalsium dengan *socorex millipore* kemudian ditambahkan 15 ml air suling (25 ppm).

Selanjutnya ditimbang asam dipikolinat sebanyak 15 mg dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL lalu ditambahkan air suling hingga tepat tanda kemudian dikocok selama 5 menit (150 ppm). Larutan asam dipikolinat konsentrasi 150 ppm diencerkan sehingga didapatkan konsentrasinya menjadi 50 ppm dengan cara memipet sebanyak 5 ml larutan asam dipikolinat dengan *socorex*

millipore kemudian ditambahkan 10 ml air suling Kemudian dilakukan scanning dengan spektrofotometer UV-Vis dari larutan atorvastatin (25 ppm) dan larutan asam dipikolinat (50 ppm) pada λ 200-400 nm.

3.9 Pembuatan Kurva Baku

Kadar atorvastatin kalsium dapat ditentukan melalui spektrofotometer UV-Vis menggunakan kurva baku atorvastatin dalam media air suling. Ditimbang sebanyak 10 mg atorvastatin kalsium lalu diletakkan dalam *beaker glass* kemudian ditambah 60 mL air suling dan distirer diatas *hot plate* pada suhu 25 °C selama 5 menit. Kemudian larutan atorvastatin kalsium dimasukkan dalam labu ukur 100 ml lalu ditambahkan pelarut sampai tanda batas dan di kocok sampai homogen. Konsentrasi larutan baku induk atorvastatin sebanyak 100 ppm kemudian diencerkan menjadi larutan baku kerja 10, 15, 20, 25, 30, 35, dan 40 ppm. Selanjutnya dilakukan pengukuran serapan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang dimana asam dipikolinat tidak memberikan serapan. Kemudian dilakukan *plotting* kadar atorvastatin kalsium dengan serapan masing-masing larutan baku kerja.

3.10 Pengujian Kelarutan Kokristal

Pengujian kelarutan kokristal atorvastatin kalsium dilakukan dengan metode pengocokan. Tujuan dilakukannya pengujian ini untuk mengetahui adanya kenaikan kelarutan dari sampel kokristal yang terbentuk dibandingkan dengan bahan atorvastatin kalsium trihidrat murni. Sejumlah sampel berlebih (atorvastatin kalsium trihidrat murni, kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat) dimasukkan kedalam erlenmeyer 100 mL dan ditambahkan air suling sebanyak 25 mL. Kemudian erlenmeyer ditutup rapat dengan aluminium foil, lalu diletakkan secara horizontal dalam *orbital shaker* dan dilakukan pengocokan pada suhu $37 \pm 0,5$ °C, kecepatan 150 putaran per menit selama 6 jam. Setelah itu dilakukan penyaringan supernatan menggunakan membrane filter nitrat selulosa 0,45 μ m

dan ditentukan kadar atorvastatin kalsium trihidrat dengan spektrofotometer UV-Vis.

3.11 Pengujian Disolusi

3.11.1 Penetapan Kadar

Uji penetapan kadar atorvastatin kalsium dalam sampel kokristal dilakukan dengan cara menimbang sejumlah tertentu sampel yang setara dengan ± 20 mg atorvastatin kalsium. Sampel kemudian dilarutkan dalam ± 200 ml air suling dengan *beaker glass* kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama ± 1 jam hingga larut. Setelah sampel larut, sampel dimasukkan kedalam labu ukur 250 ml dan ditambahkan air suling hingga tanda batas. Larutan sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 300 nm.

3.11.2 Uji Disolusi

Sejumlah sampel kokristal yang ekuivalen dengan 20 mg atorvastatin kalsium dilakukan pengujian disolusi dengan alat disolusi tipe dayung (Logan UDT 804) dengan media air suling (900 ml, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Tujuan dilakukannya pengujian disolusi untuk mengetahui adanya pengaruh pembentukan kokristal terhadap laju disolusi bahan aktif. Sampling media disolusi (5 ml) dilakukan setiap 10 menit selama 60 menit dan dilakukan penggantian media disolusi baru dengan jumlah yang sama. Larutan sampel disaring dengan membran filter nitrat selulosa $0,45 \mu\text{m}$ dan ditentukan kadar atorvastatin kalsium dengan spektrofotometer UV-Vis.

3.12 Analisis Data

3.12.1 Karakterisasi Kokristal dengan PXRD

Fase kokristal yang terbentuk dapat ditunjukkan melalui difraktogram berupa puncak-puncak spesifik. Puncak tersebut merupakan pola difraksi yang menggambarkan struktur kisi kristal, sehingga dapat digunakan untuk

mengidentifikasi terbentuknya struktur kristal baru berdasarkan perbandingan kesamaan/perbedaan kristalografi tiap sampel.

3.12.2 Karakterisasi Kokristal dengan DSC

Analisis sampel kokristal dengan alat DSC akan mendapatkan data termodinamika berupa titik lebur dan entalpi peleburan yang menunjukkan puncak endotermik yang berhubungan dengan titik lebur sampel kokristal berbeda dengan titik lebur asal.

3.12.3 Karakterisasi Kokristal dengan FTIR

Sampel kokristal yang telah diuji dengan FTIR selanjutnya dianalisis untuk mengidentifikasi adanya gugus fungsi dan interaksi antara atorvastatin kalsium trihidrat dengan koformer yang dapat dilihat dari pergeseran frekuensi serapan pada FTIR.

3.12.4 Karakterisasi Kokristal dengan SEM

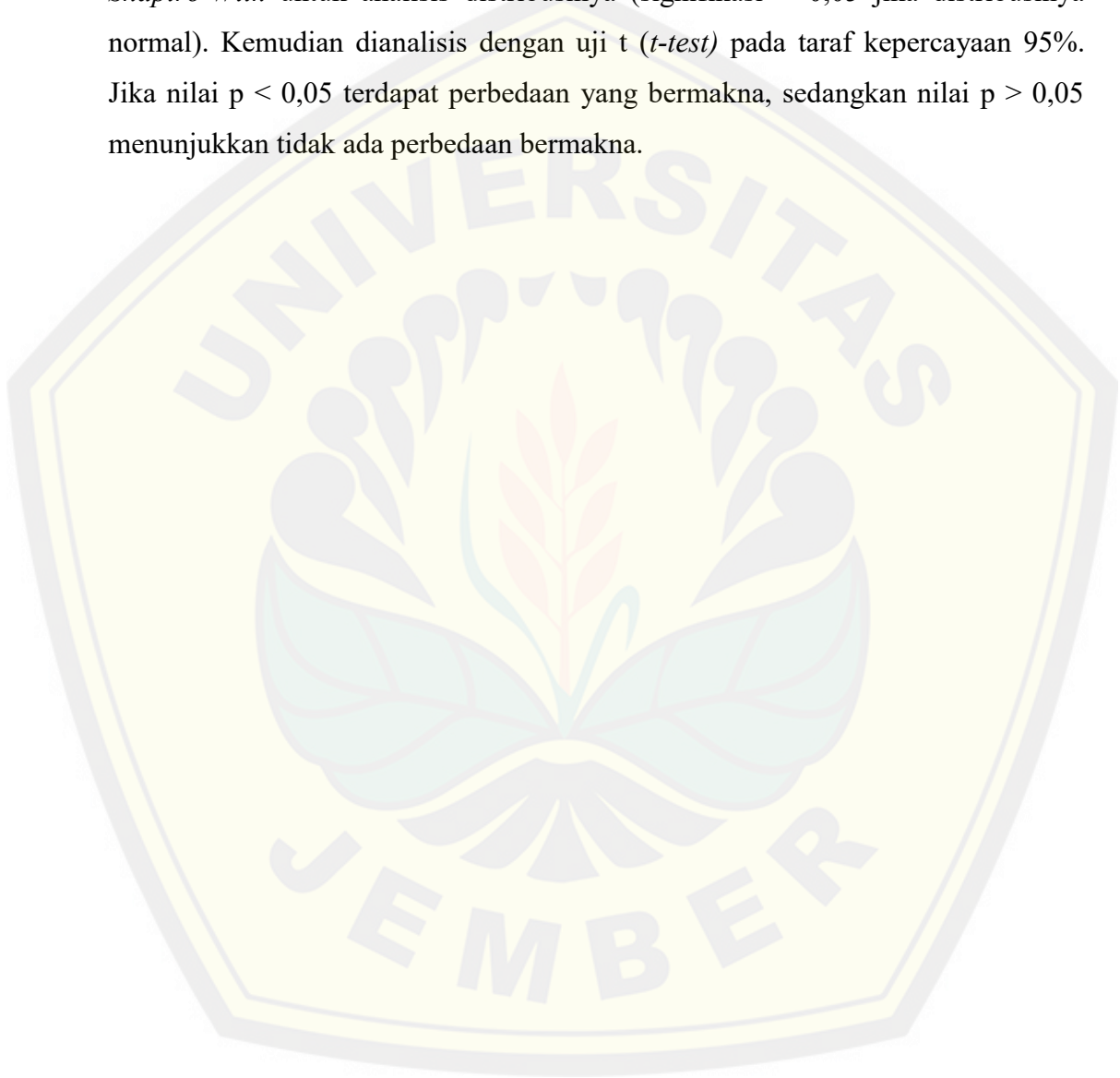
Sampel kokristal yang telah terbentuk diamati dengan SEM, hasil dari karakterisasi tersebut selanjutnya dianalisis berdasarkan topografi permukaan dan morfologi (bentuk dan ukuran) partikel sampel yang berbeda dengan komponen awal.

3.12.5 Pengujian Kelarutan dan Disolusi

Pengujian penetapan kadar dan kelarutan pada sampel kokristal dilakukan untuk mengetahui adanya kadar atorvastatin kalsium dalam sampel serta perbedaan kelarutan kokristal dengan komponen awal yang ditandai dengan adanya peningkatan kelarutan pada sampel kokristal. Sedangkan pengujian disolusi menghasilkan data berupa profil disolusi dari kokristal. Nilai *area under curve* (AUC) dan efisiensi disolusi (ED) sampel ditentukan untuk mengetahui sifat disolusi dari masing-masing sampel.

3.12.6 Uji Statistika

Uji statistika dilakukan dengan perangkat lunak SPSS 16.0 *for windows* untuk mengetahui adanya perbedaan hasil akibat adanya perbedaan perlakuan pada sampel. Sebelumnya sampel diuji terlebih dahulu secara statistik dengan *Shapiro-Wilk* untuk analisis distribusinya (signifikansi $> 0,05$ jika distribusinya normal). Kemudian dianalisis dengan uji t (*t-test*) pada taraf kepercayaan 95%. Jika nilai $p < 0,05$ terdapat perbedaan yang bermakna, sedangkan nilai $p > 0,05$ menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna.



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Atorvastatin kalsium trihidrat dengan koformer asam dipikolinat terbukti dapat membentuk kokristal atorvastatin-asam dipikolinat.
2. Kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat membentuk interaksi intermolekuler ikatan hidrogen yang melibatkan gugus $-OH$ & $-C=O$ dari atorvastatin kalsium dan gugus $-OH$ & $-C=O$ dari asam dipikolinat.
3. Pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dapat meningkatkan kelarutan namun menurunkan disolusi dari atorvastatin murni.

5.2 Saran

Saran yang dapat disampaikan berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh adalah :

1. Pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat menggunakan metode LAG diperlukan metode validasi pada setiap prosedur penelitian sehingga hasil yang diperoleh dapat reproduibel.
2. Kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat masih memerlukan adanya penelitian uji stabilitas sehingga kokristal dapat menjadi salah satu modifikasi bahan obat skala industri.

DAFTAR PUSTAKA

- Aakeröy, C. B., M. E. Fasulo, dan J. Desper. 2007. Cocrystal or salt: does it really matter? *Molecular Pharmaceutics*. 4(3):317–322.
- Ainurofiq, A., Mauludin, R., Mudhakil, D., dan Soewandhi, S.N. 2018. Synthesis, characterization, and stability study of desloratadine multicomponent crystal formation. *Research in Pharmaceutical Sciences*.13(2):93-102.
- Alhalaweh, A., Mauludin, R., Mudhakil, D., dan Soewandhi, S.N. 2018. Synthesis, characterization, and stability study of desloratadine= multicomponent crystal formation. *Research in Pharmaceutical Sciences*.4 (3):317-322.
- Alkazemi, Reham, Al-Basarah Yacoub, dan Nada, Aly.2019. Dissolution Enhancement of Atorvastatin Calcium by Cocrystallization.*Advanced Pharmaceutical Bulletin*.9 (4):559-570.
- Ansel, C. H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Banerjee, R., P. M. Bhatt, N. V. Ravindra, dan G. R. Desiraju. 2005. Saccharin salts of active pharmaceutical ingredients, their crystal structures, and increased water solubilities. *Crystal Growth and Design*. 5(6):2299–2309.
- Benet, L. Z. 2013. The role of bcs (biopharmaceutics classification system) and bddcs (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 102:34–42.
- Blaine, T. Smith. 2016. Remington Edition: Physical Pharmacy Chapter 3 Solubility and Dissolution. United Kingdom : Pharmeceutical Press TJ International.
- Bolla, G., dan Nangia, A. 2016. Binary and ternary cocrystal of sulfa drug acetazolamide with pyridine carboxamides and cyclic amides. *International Union of Crystallography Journal*. 3:152-160.

- Chadha, R., A. Kuhad, P. Arora, dan S. Kishor. 2012. Characterisation and evaluation of pharmaceutical solvates of atorvastatin calcium by thermoanalytical and spectroscopic studies. *Chemistry Central Journal*. 6:114.
- Cullity, B. . 1978. *Elements of X-Ray Diffraction Second Edition*. Philippines: Addison-Wesley Publishing Company Inc.
- Dachriyanus, P. D. 2004. *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Padang: Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas.
- Douroumis, D., S. A. Ross, dan A. Nokhodchi. 2017. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 117:178–195.
- Doyle, W. M. 1992. Principles and applications of fourier transform infrared (ftir) process analysis. *Process Control and Quality*. 2(1):11–41.
- Duerst, M. . 2007. *Spectroscopic Methods of Analysis : Infrared Spectroscopy, In : Swarbrick, J., Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition., Vol.1*. New York: Informa Healthcare USA Inc.
- Fakult, P. dan B. Herzegowina. 2008. Investigation of Variability of Primary Materials on the Intrinsic Dissolution Behavior of Carbamazepine. Fakultät der Universität Basel.
- Fell, N. F., P. M. Pellegrino, dan J. B. Gillespie. 2001. Mitigating phosphate interference in bacterial endospore detection by tb dipicolinate photoluminescence. *Analytica Chimica Acta*. 426(1):43–50.
- Friić, T., S. L. Childs, S. A. A. Rizvi, dan W. Jones. 2009. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. *CrystEngComm*. 11:418–426.
- Gadade, D.D., Kulkarni, D.A., Rathi, P.B., Pekamwar, S.S., dan Joshi, S.S. 2017. Solubility Enhancement of Lornoxicam by Crystal Engineering. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 79 (2):277-286.

- Gao, Y., Gao, J., Liu, Z., Kan, H., Zu, H., Sun, W., Zhang, J., dan Qian, S. 2012. Cofomer selection based on degradation pathway of drugs: A case study of adefovir dipivoxil-saccharin and adefovir dipivoxil-nicotinamide cocrystals. *International Journal of Pharmaceutics*. 438:327-335.
- Giron., D. 2007. *Thermal Analysis of Drugs and Drugs Products*, In : J. Swarbrick, Eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Ed., Vol.1*. New York: Informa Healthcare USA Inc.
- Gozali, D., Tandela, R. dan Wardhana, Y. W. 2014. Karakterisasi dan peningkatan disolusi kalsium artovastatin melalui proses mikrokristalisasi. *Bionatura-Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati Dan Fisik*. 16(1):16–20.
- He, G., Jacob, C., Guo, L., Chow, P. S., & Tan, R. B. H. 2008. Screening for cocrystallization tendency: the role of intermolecular interactions. 112:9890–9895.
- Hiendrawan, S., B. Veriansyah, E. Widjojokusumo, S. N. Soewandhi, S. Wikarsa, dan R. R. Tjandrawinata. 2016. Simultaneous cocrystallization and micronization of paracetamol-dipicolinic acid cocrystal by supercritical antisolvent (sas). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(2):89–98.
- Hong, C., Xie, Y., Yao, Y., Li, G., Yuan, X., and Shen, H. 2014. A Novel Strategy for Pharmaceutical Cocrystal Generation Without Knowledge of Stoichiometric Ratio : Myricetin Cocrystal and a Ternary Phase Diagram. *Pharmaceutical Research*. 32(1):47-60.
- Hsu, P.C., Lin, H.I., Wang, S.L., and Lin, S.Y. 2012. Solid-state thermal behaviour and stability studies of theophylline-citric acid cocrystal prepared by neat cogrinding of thermal treatment. *Journal of Solid State Chemistry*. 192:238-245.
- Jagtap, S., C. Magdum, D. Judge, dan R. Jagtap. 2018. Solubility enhancement technique: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 10(9):2205–2211.
- J.C Miller dan J.N Miller. 1991. *Statistika untuk Kimia Analitik Penerjemah : Suroso*. Bandung : ITB Bandung Press.

- Jung, M. S., J. S. Kim, M. S. Kim, A. Alhalaweh, W. Cho, S. J. Hwang, dan S. P. Velaga. 2010. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 62:1560–1568.
- K. Niazi, S. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations Second Edition*. Deerfield, Illinois, USA: Pharmaceutical Scientist Inc.
- Kadu, P. J., S. S. Kushare, D. D. Thacker, dan S. G. Gattani. 2011. Enhancement of oral bioavailability of atorvastatin calcium by self-emulsifying drug delivery systems (sedds). *Pharmaceutical Development and Technology*. 16(1):65–74.
- Karami-Jafari, Maryam., Luis Padrela., Walker M. Gavin., dan Croker, M. Denis. Creating cocrystal: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. *Crystal growth and design*. 1-46.
- Karagianni, A., M. Malamataris, dan K. Kachrimanis. 2018. Pharmaceutical cocrystals: new solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics*. 10:18.
- Karagianni, A., K. Kachrimanis, dan I. Nikolakakis. 2018. Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery. *Pharmaceutics*. 10(98):1-26.
- Kerns, Edwards., L. D. 2008. *Drug-Like Properties : Concepts, Structure Design and Methods : For ADME to Toxicity Optimization*. USA: British Library.
- Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, L. Kim, J.T., Kim, H., Cho, J.M., Yun, G., and Lee, J. 2014. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution, and bioavailability. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. (3):4.
- Khulesova, L.N., Hofmann, D.W.M., dan Boese, R. 2013. Lattice energy calculation- A quick tool for screening of cocrystal and estimation of relative solubility. Case of flavonoids. *Chemical Physics Letters*. 564:26-32.
- Kim, J. S., M. S. Kim, H. J. Park, S. J. Jin, S. Lee, dan S. J. Hwang. 2008. Physicochemical properties and oral bioavailability of amorphous

atorvastatin hemi-calcium using spray-drying and sas process. *International Journal of Pharmaceutics* 359. 211–219.

Kumar, S. dan A. Nanda. 2017. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 79(6):858–871.

Lakshmi Narasaiah, V., B. Kalyan Reddy, K. Kishore, M. Raj Kumar, P. Srinivasa Rao, dan B. Venkateswara Reddy. 2010. Enhanced dissolution rate of atorvastatin calcium using solid dispersion with peg 6000 by dropping method. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2(8):484–491.

Leuner, C. dan J. Dressman. 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 50(1):47–60.

Lu, J. dan S. Rohani. 2010. Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99(4042–4047)

Martin, A., Swarbrick, and Cammarata, A. 1993. *Farmasi Fisik*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Mohammad, M. A., A. Alhalaweh, dan S. P. Velaga. 2011. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation. *International Journal of Pharmaceutics*. 407(1–2):63–71.

Moji C. Adeyeye, H. G. B. 2008. *Preformulation in Solid Dosage Form Development*. USA: CRC Press.

Ms. Siya D. Sinai Kunde*, Dr. Shilpa Bhilegaonkar dan M. P. G. Dr. Ajeet M. Godbole. 2015. Biopharmaceutical classification system: a brief account. *Human Journals*. 1(1):20–46.

Murakami, K., Y. Tanemura, dan M. Yoshino. 2003. Dipicolinic acid prevents the copper-dependent oxidation of low density lipoprotein. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 14(2):99–103.

- Najar, A. A. dan Y. Azim. 2014. Pharmaceutical co-crystals: a new paradigm of crystal engineering. *Journal of the Indian Institute of Science*. 94:1.
- National Center for Biotechnology Information. 2019. 2,6-Pyridinedicarboxylic Acid. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pyridine-2%2C6-dicarboxylic acid#section=Protein-Bound-3-D-Structures](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pyridine-2%2C6-dicarboxylic%20acid#section=Protein-Bound-3-D-Structures) [Diakses pada November 13, 2019].
- Ning Qiao, Mingzhong Li, Walkiria Schlindwein, Nazneen Malek, Angela Davies, G. T. 2011. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *International Journal of Pharmaceutics* 419. 1–11.
- Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S and Vyvyan, J. R. 2009. *Introduction to Spectroscopy Fourth Edition*. Belmont, CA: Brooks-Cole.
- Perlovich, G. L. dan A. N. Manin. 2014. Design of pharmaceutical cocrystals for drug solubility improvement. *Russian Journal of General Chemistry*. 84(2):407–414.
- Prabhu, P. dan V. Patravale. 2016. Dissolution enhancement of atorvastatin calcium by co-grinding technique. *Drug Delivery and Translational Research*. 6(4):380–391.
- R.E, Smallman and R.J, B. 2000. *Modern Physical Metallurgy and Materials Engineering*. New York: Hill International Book Company.
- Rao, S. K. dan M. G. P Manna P K. 2011. An overview of statins as hypolipidemic drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 3(3):178–183.
- Rosenson, R. S. 2003. Rosuvastatin: a new inhibitor of hmg-coa reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 1(4):495–505.
- Rosita, Nita., Sudiro, Toto., Aryanto, Didik., dan Prasetya, Aji M. 2015. Studi X-ray diffractometry pada struktur coating aluminium yang dipreparasi dengan metode mechanical alloying. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. 17(1):15-26.

- Sartika, Ayu Try. 2015. Pembentukan, Karakterisasi, dan Uji Disolusi Kokristal Hidroklortiazid dengan Asam Para Aminobenzoat sebagai Koformer. *Skripsi UIN Alauddin Makassar*.
- Sathisaran, I. dan S. V. Dalvi. 2018. Engineering cocrystals of poorly water-soluble drugs to enhance dissolution in aqueous medium. *Journal of Pharmaceutics*. 10(108):1–74.
- Schultheiss, N. dan A. Newman. 2009. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Crystal Growth and Design*. 9(6):2950–2967.
- Sekhon, B. S. 2009. Pharmaceutical co-crystals - a review. *RGUHS Journal Pharmaceutical Science*. 2(2):16–25.
- Shete, G., Puri, V., Kumar, L., Bansal, K. David. 2010. Solid State Characterization of Commercial Crystalline and Amorphous Atorvastatin Calcium Samples. *AAPS PharmSciTech*. 11(2):598-609.
- Setianingsih, T. 2017. *Mikroskop Elektron Transmisi (Teori Dan Aplikasinya Untuk Karakterisasi Material)*. Malang: UB Press.
- Shayanfar, A., H. Ghavimi, H. Hamishehkar, dan A. Jouyban. 2013. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 16(4):577–587.
- Sheetal, Shewale., Shete, A.S., Doijad, R.C., Kadam, S.S., Patil, V.A., Yadav, A.V. 2015. Formulation and Solid State Characterization of Nicotinamide-based Co-crystals of Fenofibrate. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*. 77 (3) : 328-334.
- Siddiqi, Z. A., M. Khalid, S. Kumar, M. Shahid, dan S. Noor. 2010. Antimicrobial and sod activities of novel transition metal complexes of pyridine-2,6-dicarboxylic acid containing 4-picoline as auxiliary ligand. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 45(1):264–269.
- Stahly, G. P. 2007. Diversity in single- and multiple-component crystals. the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. *Crystal Growth & Design*. 7(6):1007–1026.

- Suminta, S. 2003. Simulasi pola difraksi sinar-x berbagai jenis mineral zeolit alam dengan program rietan. *Jurnal Zeolit Indonesia*. 2(1):45–54.
- Surgeons, A. C. 2005. LDL cholesterol: “bad” cholesterol, or bad science? *Journal of American Physicians and Surgeons*. 10(3).
- Suryanarayanan, R., and Rastogi, S. 2007. *X-Ray Powder Diffractometry*, In : Swarbrick, J., Ed., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Ed. Vol. 1*. New York: Informa Healthcare USA Inc.
- Tan, D., L. Loots, dan T. Frišćić. 2016. Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (apis). *Chemical Communications*. 52(50):7760–7781.
- Thakuria, R., A. Delori, W. Jones, M. P. Lipert, L. Roy, dan N. Rodríguez-Hornedo. 2013. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 453. 101–125.
- Trask, A. V. dan W. Jones. 2005. Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach. *Topics in Current Chemistry*. 254:41–70.
- Triani, Fienda. 2012. Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal terhadap Kelarutan Karbamazepin menggunakan Asam Suksinat sebagai Koformer. *Skripsi Universitas Indonesia*.
- U.S Food and Drug Administration. 2006. Lipitor® (Atorvastatin Calcium) Tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020702s0441bl.pdf [Diakses pada November 15, 2019].
- Velmurugan, V., P. Palanisamy, R. Subramanian, N. Bhuvanesh, S. Gomathi, P. Muthiah, B. Nayagam, dan S. Kumaresan. 2016. Single crystal xrd, bioevaluation and dft analysis of 4-phenylsulfanylbutyric acid (4psba) and its cocrystal with 2-amino-5-nitropyridine (2a5np). *American Chemical Science Journal*. 13(4):1–16.
- Wicaksono, Y., B. Wisudyarningsih, dan T. A. Siswoyo. 2017. Enhancement of

solubility and dissolution rate of atorvastatin calcium by co-crystallization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 16(7):1497–1502.

Wicaksono, Y., D. Setyawan, dan Siswandono. 2018. Multicomponent Crystallization of Ketoprofen-Nicotinamide For Improving The Solubility and Dissolution Rate. 13(2):74-81.

Wicaksono, Y., D. Setyawan, Siswandono, dan T.A Siswoyo. 2019. Preparation and Characterization of a Novel Cocystal of Atorvastatin Calcium with Succinic Acid Coformer. *Indonesian Journal of Chemistry*. 19 (3): 660-667.

Williams, H. D., N. L. Trevaskis, S. A. Charman, R. M. Shanker, W. N. Charman, C. W. Pouton, dan C. J. H. Porter. 2013. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacological Reviews*. 65(1):315–499.

Yamashita, H., Y. Hirakura, M. Yuda, T. Teramura, dan K. Terada. 2013. Detection of cocystal formation based on binary phase diagrams using thermal analysis. *Pharmaceutical Research*. 30(1):70–80.

Yin, Y. M., F. De Cui, J. S. Kim, M. K. Choi, B. C. Choi, S. J. Chung, C. K. Shim, dan D. D. Kim. 2009. Preparation, characterization and in vitro intestinal absorption of a dry emulsion formulation containing atorvastatin calcium redispersible dry emulsion of atorvastatin calcium. *Drug Delivery*. 16(1):30–36.

Zhou, W., R. Apkarian, Z. L. Wang, dan D. Joy. 2007. Fundamentals of scanning electron microscopy (sem). *Scanning Microscopy for Nanotechnology: Techniques and Applications*. 1–40.

LAMPIRAN

A. Hasil Perhitungan Penimbangan Sampel (1:1) dalam Preparasi.

- Atorvastatin Kalsium $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$

$$BM (C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O = 1209,4 \text{ g/mol}$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa}}{Mr}$$

$$1 \text{ mol} = \frac{\text{Massa}}{1209,4} = 1 \times 1209,4 = 1209,4 \text{ gram} = 1,209 \text{ mg}$$

- Asam Dipikolinat $C_7H_5NO_4$

$$BM C_7H_5NO_4 = 167,12 \text{ g/mol}$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa}}{Mr}$$

$$1 \text{ mol} = \frac{\text{Massa}}{167,12} = 1 \times 167,12 = 167,12 \text{ gram} = 0,167 \text{ mg}$$

- Perhitungan preparasi sampel dengan perbandingan equimolar (1:1) untuk menghasilkan 1 gram total jumlah sampel

$$\text{Massa Atorvastatin Kalsium} : \text{Massa Asam Dipikolinat}$$

$$=$$

$$1,209 \text{ mg} : 0,167 \text{ mg}$$

$$=$$

$$(1,209 \times 800) : (0,167 \times 800)$$

$$=$$

$$967,2 : 133,6$$

Jumlah total sampel kokristal atorvastatin-asam dipikolinat yang ditimbang

$$= 967,2 \text{ mg} + 133,6 \text{ mg} = 1101 \text{ mg} = 1,101 \text{ gram}$$

B. Perhitungan dan Data Hasil Scanning Panjang Gelombang.

- Atorvastatin Kalsium $= \frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = 100 \text{ ppm}$ (diencerkan menjadi 25 ppm)

25 ppm $\rightarrow \frac{1}{4} = \frac{x}{20} = 5$ ml. Maka 5 ml larutan atorvastatin
kalsium + 15 ml air suling

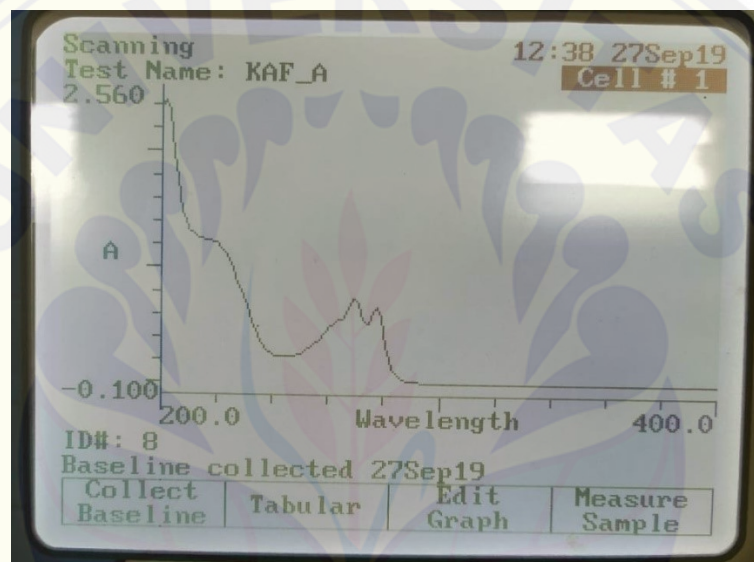
- Asam Dipikolinat $= \frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = 100$ ppm (diencerkan menjadi 25 ppm)

25 ppm $\rightarrow \frac{1}{4} = \frac{x}{20} = 5$ ml. Maka 5 ml larutan asam maleat +
15 ml air suling

Data Hasil Scanning Atorvastatin Kalsium :

λ (nm)	Abs	λ (nm)	Abs	λ (nm)	Abs	λ (nm)	Abs	λ (nm)	Abs
200	2.122	219	0.933	229	0.839	248	0.816	259	0.707
201	2.088	220	0.908	230	0.839	249	0.808	260	0.697
202	2.061	221	0.891	231	0.839	250	0.799	261	0.689
203	2.016	222	0.877	232	0.839	251	0.789	262	0.679
204	1.971	223	0.866	233	0.84	252	0.78	263	0.668
205	1.925	224	0.859	234	0.841	253	0.772	264	0.658
206	1.87	225	0.852	235	0.842	254	0.762	265	0.648
207	1.801	226	0.847	236	0.843	255	0.752	266	0.637
208	1.717	227	0.843	237	0.845	248	0.741	267	0.628
209	1.634	219	0.841	238	0.846	249	0.73	268	0.621
210	1.546	220	0.933	239	0.847	250	0.719	269	0.613
211	1.446	221	0.908	240	0.848	251	0.816	270	0.604
212	1.352	222	0.891	241	0.847	252	0.808	271	0.595
213	1.255	223	0.877	242	0.846	253	0.799	272	0.588
214	1.169	224	0.866	243	0.844	254	0.789	273	0.58
215	1.106	225	0.859	244	0.84	255	0.78	274	0.57
216	1.044	226	0.852	245	0.835	256	0.772	275	0.561
217	0.999	227	0.847	246	0.828	257	0.762	276	0.552
218	0.964	228	0.843	247	0.821	258	0.752	277	0.543
278	0.533	284	0.463	290	0.379	296	0.289	302	0.203
279	0.522	285	0.449	291	0.364	297	0.274	303	0.19
280	0.511	286	0.435	292	0.351	298	0.261	304	0.176
281	0.5	287	0.423	293	0.336	299	0.247	305	0.163
282	0.488	288	0.409	294	0.319	300	0.232	306	0.151
283	0.476	289	0.394	295	0.304	301	0.217	307	0.139
308	0.127	326	0.033	344	0.024	362	0.022	380	0.02
309	0.118	327	0.032	345	0.024	363	0.022	381	0.02
310	0.108	328	0.031	346	0.023	364	0.021	382	0.02
311	0.1	329	0.03	347	0.024	365	0.021	383	0.02
312	0.092	330	0.029	348	0.024	366	0.022	384	0.02
313	0.084	331	0.028	349	0.023	367	0.022	385	0.021
314	0.077	332	0.027	350	0.023	368	0.022	386	0.02
315	0.071	333	0.027	351	0.023	369	0.021	387	0.02

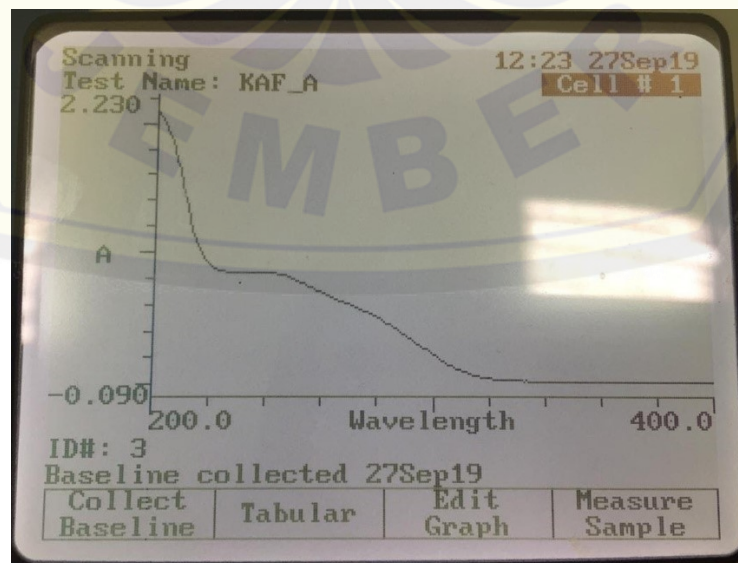
316	0.066	334	0.027	352	0.023	370	0.021	388	0.02
317	0.061	335	0.026	353	0.023	371	0.021	389	0.02
318	0.056	336	0.026	354	0.022	372	0.021	390	0.019
319	0.052	337	0.025	355	0.022	373	0.021	391	0.02
320	0.048	338	0.025	356	0.022	374	0.021	392	0.02
321	0.044	339	0.025	357	0.022	375	0.021	393	0.02
322	0.042	340	0.024	358	0.022	376	0.02	394	0.02
323	0.039	341	0.025	359	0.022	377	0.02	395	0.02
324	0.037	342	0.024	360	0.022	378	0.021	396	0.019
325	0.035	343	0.024	361	0.021	379	0.02	397	0.019
398	0.02	399	0.019	400	0.019				



Data Hasil Scanning Asam Dipikolinat :

λ (nm)	Abs	λ (nm)	Abs	λ (nm)	Abs	λ (nm)	Abs	λ (nm)	Abs
200	2,421	219	1,23	229	0,809	248	0,247	259	0,44
201	2,405	220	1,216	230	0,758	249	0,255	260	0,475
202	2,442	221	1,198	231	0,684	250	0,265	261	0,504
203	2,34	222	1,172	232	0,614	251	0,278	262	0,533
204	2,174	223	1,14	233	0,544	252	0,292	263	0,551
205	1,967	224	1,05	234	0,474	253	0,308	264	0,554
206	1,772	225	1,057	235	0,419	254	0,327	265	0,556
207	1,612	226	1,002	236	0,369	255	0,348	266	0,578
208	1,493	227	0,937	237	0,33	248	0,247	267	0,622
209	1,408	219	1,23	238	0,297	249	0,255	268	0,678
210	1,35	220	1,216	239	0,274	250	0,265	269	0,735
211	1,311	221	1,198	240	0,256	251	0,278	270	0,747
212	1,287	222	1,172	241	0,245	252	0,292	271	0,7
213	1,269	223	1,14	242	0,237	253	0,308	272	0,633

214	1,26	224	1,05	243	0,233	254	0,327	273	0,568
215	1,253	225	1,057	244	0,231	255	0,348	274	0,528
216	1,246	226	1,002	245	0,232	256	0,367	275	0,533
217	1,243	227	0,937	246	0,236	257	0,385	276	0,583
218	1,236	228	0,864	247	0,242	258	0,406	277	0,648
278	0,665	284	0,106	290	0,022	296	0,013	302	0,011
279	0,584	285	0,074	291	0,019	297	0,013	303	0,011
280	0,452	286	0,055	292	0,017	298	0,012	304	0,011
281	0,322	287	0,043	293	0,016	299	0,012	305	0,01
282	0,221	288	0,034	294	0,015	300	0,011	306	0,01
283	0,155	289	0,027	295	0,014	301	0,011	307	0,01
308	0,01	326	0,008	344	0,008	362	0,007	380	0,006
309	0,01	327	0,009	345	0,008	363	0,007	381	0,006
310	0,01	328	0,008	346	0,007	364	0,007	382	0,006
311	0,01	329	0,009	347	0,008	365	0,006	383	0,006
312	0,01	330	0,008	348	0,008	366	0,007	384	0,005
313	0,01	331	0,008	349	0,007	367	0,007	385	0,006
314	0,01	332	0,008	350	0,007	368	0,006	386	0,006
315	0,009	333	0,008	351	0,007	369	0,006	387	0,006
316	0,009	334	0,008	352	0,007	370	0,006	388	0,006
317	0,009	335	0,008	353	0,007	371	0,006	389	0,005
318	0,009	336	0,008	354	0,007	372	0,006	390	0,006
319	0,009	337	0,008	355	0,007	373	0,006	391	0,006
320	0,009	338	0,007	356	0,007	374	0,007	392	0,006
321	0,008	339	0,008	357	0,007	375	0,006	393	0,006
322	0,009	340	0,008	358	0,007	376	0,006	394	0,005
323	0,009	341	0,008	359	0,007	377	0,006	395	0,006
324	0,009	342	0,008	360	0,007	378	0,006	396	0,005
325	0,009	343	0,007	361	0,006	379	0,005	397	0,005
398	0,005	399	0,005	400	0,006				



C. Hasil Pengukuran Serapan Kurva Baku Atorvastatin Kalsium dalam Media Air Suling.

C.1. Tabulasi hasil pengukuran serapan kurva baku atorvastatin kalsium

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
10,4 ppm	0,163
15,6 ppm	0,244
20,8 ppm	0,308
26 ppm	0,410
31,2 ppm	0,475
36,4 ppm	0,560
41,6 ppm	0,664

C.2. Penimbangan dan perhitungan pembuatan kurva baku atorvastatin kalsium

Diketahui :

Ditimbang 10,4 mg masuk ke dalam labu ukur 100 ml = $\frac{10,4 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = 104 \text{ mg/L} = 104 \text{ ppm}$ (larutan baku induk).

Diencerkan menjadi 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 30 ppm, 35 ppm dan 40 ppm

$$10 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{10} = \frac{x}{15 \text{ ml}} = 1,5 \text{ ml larutan induk} + 13,5 \text{ ml air suling}$$

$$15 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{6,67} = \frac{x}{15 \text{ ml}} = 2,24 \text{ ml larutan induk} + 12,76 \text{ ml air suling}$$

$$20 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{5} = \frac{x}{15 \text{ ml}} = 3 \text{ ml larutan induk} + 12 \text{ ml air suling}$$

$$25 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{4} = \frac{x}{15 \text{ ml}} = 3,75 \text{ ml larutan induk} + 11,25 \text{ ml air suling}$$

$$30 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{3,33} = \frac{x}{15 \text{ ml}} = 4,50 \text{ ml larutan induk} + 10,5 \text{ ml air suling}$$

$$35 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{2,86} = \frac{x}{15 \text{ ml}} = 5,24 \text{ ml larutan induk} + 9,76 \text{ ml air suling}$$

$$40 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{2,5} = \frac{x}{15 \text{ ml}} = 6 \text{ ml larutan induk} + 9 \text{ ml air suling}$$

Secara teoritis sampel yang harus ditimbang sebanyak 10 mg, namun dalam percobaan 10,4 mg sehingga larutan induk menjadi 104 ppm ($\frac{104 \text{ ppm}}{100 \text{ ppm}} = 1,04$).

Maka, pengenceran secara percobaan menjadi 10,4 ppm (10 x 1,04); 15,6 ppm (15 x 1,04); 20,8 ppm (20 x 1,04); 26 ppm (25 x 1,04); 31,2 ppm (30 x 1,04); 36,4 ppm (35 x 1,04); 41,6 ppm (40 x 1,04 ppm).

D. Hasil Pengujian Kelarutan

No	Sampel	Penimbangan (mg)	Serapan	C10x (ppm)	C (ppm)	Rata-rata ± SD
1.	Atorvastatin Kalsium 300 nm	R1 20,2 mg	0,112	12,146	121,46	127,63 ± 7,52
		R2 20,3 mg	0,125	13,601	136,01	
		R3 20,2 mg	0,115	12,543	125,43	
2.	Atorvastatin Kalsium – Asam Dipikolinat 300 nm	R1 20,2 mg	0,301	33,382	333,82	344,31 ± 37,09
		R2 20,3 mg	0,283	31,359	313,59	
		R3 20,1 mg	0,347	38,551	385,51	

D.1. Contoh perhitungan pengujian kelarutan

Perhitungan pengujian kelarutan pada sampel atorvastatin kalsium – asam maleat 300 nm

Replikasi 1

Berat sampel : 20,2 mg

Serapan : 0,301

Kurva baku atorvastatin 300 nm dalam media air suling adalah

$$y = 0,0089x + 0,0039$$

Maka :

$$y = 0,0089x + 0,0039$$

$$0,301 = 0,0089x + 0,0039$$

$$x = 333,82 \text{ ppm} \times 10 \text{ (pengenceran 10x)} = 333,82 \text{ ppm}$$

D.2. Contoh perhitungan pengenceran

Dilakukan pengenceran 10 kali ke dalam tabung reaksi 10 ml, maka :

$$\frac{1}{10} = \frac{x}{10 \text{ ml}} \rightarrow 1 \text{ ml, sehingga 1 ml sampel dipipet dan ditambahkan 9 ml air suling.}$$

E. Perhitungan dan Data Hasil Penetapan Kadar

Replikasi	Penimbangan (mg)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Jumlah (µg)	Kadar (%)
R1	10 mg	0,321	35,629	8907,3	89,073
R2	10 mg	0,325	36,079	9019,8	90,198
R3	10 mg	0,335	37,202	9300,5	93,005
Rata-rata kadar atorvastatin kalsium ± SD			90,76 ± 2,03		

E.1. Contoh perhitungan penetapan kadar atorvastatin kalsium

Perhitungan kadar atorvastatin kalsium pada replikasi 1

Diketahui :

$$\text{Berat sampel} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Absorbansi} = 0,321$$

$$\text{Kurva baku atorvastatin kalsium dalam air suling } y = 0,0089x + 0,0039$$

Maka kadar :

$$y = 0,0089x + 0,0039$$

$$0,321 = 0,0089x + 0,0039$$

$$X = 35,629 \text{ ppm.}$$

$$\text{Jumlah atorvastatin kalsium } (\mu\text{g}) = 35,629 \text{ ppm} \times 250 \text{ ml} = 8907,3 \mu\text{g}$$

$$\text{Kadar atorvastatin kalsium} = \frac{8907,3 \times 10^{-3} \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 100\% = 89,073 \%$$

E.2. Perhitungan kadar teoritis atorvastatin kalsium

Diketahui :

Perbandingan stoikiometris atorvastatin kalsium : asam dipikolinat (koformer)

$$= 1 : 1$$

BM Atorvastatin Kalsium = 1209,4 g/mol

BM Asam Dipikolinat = 167,12 g/mol

Maka :

Kadar atorvastatin kalsium teoritis =

$$\frac{\text{BM Atorvastatin Kalsium}}{\text{Total BM Atorvastatin Kalsium+Asam Dipikolinat}} \times 100\%$$

$$= \frac{1209,4 \text{ g/mol}}{1376,52 \text{ g/mol}} \times 100\%$$

$$= 87,859 \%$$

E.3. Perhitungan jumlah sampel atorvastatin kalsium – asam dipikolinat yang ekuivalen dengan 20 mg atorvastatin kalsium

Diketahui :

Rata-rata kadar atorvastatin yang didapat = 90,76%

Maka :

$$\frac{100\%}{\text{Rata-rata kadar}} \times 20 \text{ mg} = \frac{100\%}{90,76\%} \times 20 \text{ mg}$$

$$= 22,04 \text{ mg}$$

F. Hasil Uji Disolusi

F.1 Tabulasi hasil dan profil disolusi atorvastatin kalsium pada uji disolusi

- Atorvastatin Kalsium Replikasi 1 (penimbangan = 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm) (mg/L)	ATV dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wuster (mg)	Jumlah yang terdisolusi + koreksi wuster (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,061	6,42	5,78	0	5,78	28,90
20	0,080	8,55	7,70	0,03	7,73	38,65
30	0,096	10,35	9,32	0,07	9,39	46,95
40	0,113	12,26	11,03	0,09	11,12	55,60
50	0,164	17,99	16,19	0,11	16,3	81,50
60	0,191	21,02	18,92	0,15	19,07	95,35

- Atorvastatin Kalsium Replikasi 2 (penimbangan = 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,094	10,12	9,11	0	9,11	45,55
20	0,174	19,11	17,20	0,05	17,25	86,25
30	0,156	17,09	15,38	0,15	15,53	77,65
40	0,174	19,11	17,20	0,18	17,38	86,90
50	0,153	16,75	15,08	0,18	15,26	76,30
60	0,173	19	17,1	0,18	17,28	86,40

- Atorvastatin Kalsium Replikasi 3 (penimbangan = 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,181	19,90	17,91	0	17,91	89,95
20	0,174	19,11	17,20	0,10	17,30	86,50
30	0,176	19,34	17,41	0,20	17,61	88,05
40	0,176	19,34	17,41	0,19	17,60	88,00
50	0,171	18,78	16,90	0,19	17,09	85,45
60	0,178	19,56	17,60	0,19	17,79	88,95

- Rata-rata \pm SD %ATV yang terdisolusi

Waktu (menit ke-)	Persen ATV yang terdisolusi (%)			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata \pm SD
0	0	0	0	0
10	28,90	45,55	89,95	54,80 \pm 31,56
20	38,65	86,25	86,50	70,47 \pm 27,55
30	46,95	77,65	88,05	70,88 \pm 21,37
40	55,60	86,90	88,00	76,83 \pm 18,40
50	81,50	76,30	85,45	81,08 \pm 4,59
60	95,35	86,40	88,95	90,23 \pm 4,61

- Sampel atorvastatin kalsium – asam dipikolinat LAG replikasi 1
(penimbangan teoritis = 22,037 mg. Percobaan = 22,1 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AD dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,087	9,34	8,41	0	8,41	41,93
20	0,126	13,72	12,35	0,05	12,40	61,82
30	0,123	13,38	12,04	0,12	12,16	60,63
40	0,122	13,27	11,94	0,18	12,12	60,43
50	0,135	14,73	13,26	0,25	13,51	67,36
60	0,172	18,89	17,00	0,32	17,32	86,35

- Sampel atorvastatin kalsium – asam dipikolinat LAG replikasi 2
(penimbangan teoritis = 22,037 mg. Percobaan = 22,2 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AD dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,109	11,81	10,63	0	10,63	52,52
20	0,126	13,72	12,35	0,06	12,41	61,32
30	0,162	17,76	15,98	0,13	16,11	79,60
40	0,203	22,37	20,13	0,22	20,35	100,55
50	0,163	17,88	16,09	0,33	16,42	81,13
60	0,165	18,10	16,29	0,42	16,71	82,56

- Sampel atorvastatin kalsium – asam dipikolinat LAG replikasi 3
(penimbangan teoritis = 22,037 mg. Percobaan = 22,3 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AD dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,146	15,97	14,37	0	14,37	71,00
20	0,107	11,58	10,42	0,08	10,50	51,88
30	0,171	18,78	16,90	0,14	17,04	84,19
40	0,163	17,88	16,09	0,23	16,32	80,64
50	0,185	20,35	18,32	0,32	18,64	92,10
60	0,139	15,18	13,66	0,42	14,08	69,57

- Rata-rata \pm SD % ATV yang terdisolusi pada sampel ATV – Asam Dipikolinat LAG

Waktu menit ke-	Persen ATV yang terdisolusi (%)			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata \pm SD
0	0	0	0	0
10	41,93	52,52	71,00	55,15 \pm 14,71
20	61,82	61,32	51,88	58,34 \pm 5,60
30	60,63	79,60	84,19	74,81 \pm 12,49
40	60,43	100,55	80,64	80,54 \pm 20,06
50	67,36	81,13	92,10	80,20 \pm 12,40
60	86,35	82,56	69,57	79,49 \pm 8,80

F.2. Contoh perhitungan %terdisolusi atorvastatin kalsium pada uji disolusi
 Pada pengambilan sampel ATV – Asam Dipikolinat replikasi 1 sebanyak 5 ml sampel

Diketahui:

$$\text{Serapan menit ke-20} = 0,126$$

$$C_{0,9} \text{ 10 menit} = 8,41$$

$$C_{0,9} \text{ 20 menit} = 12,35$$

$$\text{Persamaan regresi Y} = 0,0089x + 0,0039$$

Maka :

- Kadar sampel pada menit ke-20 (C20 menit)

$$y = 0,0089x + 0,0039$$

$$0,126 = 0,0089x + 0,0039$$

$$X = 13,72 \text{ ppm.}$$

- Kadar dalam 0,9 L (C900)

$$13,72 \text{ mg/L} \times 0,9 \text{ L} = 12,35 \text{ mg}$$

- Faktor koreksi wuster

$$\frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times (0 + 8,41) = 0,05 \text{ mg}$$

- Jumlah yang terdisolusi

$$\begin{aligned} \text{Kadar dalam } 0,9 \text{ L} + \text{Faktor koreksi wuster} &= 12,35 \text{ mg} + 0,05 \text{ mg} \\ &= 12,40 \text{ mg} \end{aligned}$$

- %terdisolusi

$$\frac{\text{Jumlah yang terdisolusi}}{\text{Kadar atorvastatin} \times \text{Jumlah penimbangan}} \times 100\%$$

$$\frac{12,40 \text{ mg}}{90,757\% \times 22,1 \text{ mg}} \times 100\% = 38,65\%$$

G. Perhitungan AUC dan ED

G.1 Perhitungan AUC sampel kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat (Rep 1)

$$t=10 \rightarrow \text{Luas segitiga} = \frac{1}{2} \times 10 \times 41,93 = 209,65$$

$$t=20 \rightarrow \text{Luas trapesium} = \frac{1}{2} \times 10 \times (41,93 + 61,82) = 518,75$$

$$t=30 \rightarrow \text{Luas trapesium} = \frac{1}{2} \times 10 \times (61,82 + 60,63) = 612,25$$

$$t=40 \rightarrow \text{Luas trapesium} = \frac{1}{2} \times 10 \times (60,63 + 60,43) = 605,30$$

$$t=50 \rightarrow \text{Luas trapesium} = \frac{1}{2} \times 10 \times (60,43 + 67,36) = 638,95$$

$$t=60 \rightarrow \text{Luas trapesium} = \frac{1}{2} \times 10 \times (67,36 + 86,35) = 768,55$$

G.2 Perhitungan ED (Efisiensi Disolusi)

Setelah dihitung AUC Replikasi 1,2, dan 3 maka diperoleh rata-rata pada tiap satuan waktu. Hasil tersebut kemudian dijumlahkan dari menit ke 10 hingga ke 60.

Diperoleh :

AUCt	Atorvastatin kalsium trihidrat	Kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat
0-10	274,00 ± 157,79	275,75 ± 73,56
10-20	626,33 ± 273,72	567,45 ± 47,85
20-30	706,75 ± 242,87	665,73 ± 47,88
30-40	738,58 ± 197,68	776,73 ± 153,33
40-50	789,58 ± 93,71	803,68 ± 144,40
50-60	856,50 ± 37,76	798,45 ± 26,38
AUC 0-60	3991,75 ± 1003,53	3887,80 ± 493,40

Perhitungan efisiensi disolusi menggunakan rumus :

$$ED = AUC_{0-60/60}$$

Sehingga :

$$ED \text{ ATV kalsium trihidrat} : \frac{3991,75 \pm 1003,53}{60} = 66,53 \pm 16,73$$

$$ED \text{ Kokristal ATV-AD} : \frac{3887,80 \pm 493,40}{60} = 64,80 \pm 8,22$$

H. Hasil pengujian statistika data kelarutan

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KadarKelarutan ATV	.221	3	.	.986	3	.775
ATV AD LAG	.295	3	.	.919	3	.449

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Kelarutan Equal variances assumed	1,139	,346	-6,013	4	,004	-88,49333	14,71716	129,35471	47,63196
Equal variances not assumed			-6,013	3,335	,007	-88,49333	14,71716	132,77919	44,20748

I. Hasil pengujian statistika data disolusi 30 menit

Tests of Normality							
Perlakuan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Disolusi	Atorvastatin Kalsium	,291	3	.	,925	3	,469
	Kokristal ATV-AD	,316	3	.	,890	3	,353

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Disolusi	Equal variances assumed	1,311	,316	-,275	4	,797	-3,92333	14,29037	-43,59975	35,75309
	Equal variances not assumed			-,275	3,224	,800	-3,92333	14,29037	-47,66753	39,82087

J. Hasil pengujian statistika data disolusi waktu ke- 60 menit

Tests of Normality							
Perlakuan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Disolusi	Atorvastatin Kalsium	,276	3	.	,942	3	,535
	Kokristal ATV-AD	,303	3	.	,909	3	,415

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
Disolusi	1,974	,233	1,872	4	,134	10,74000	5,73603	-5,18578	26,66578	
Equal variances assumed										
Equal variances not assumed			1,872	3,021	,157	10,74000	5,73603	-7,44255	28,92255	

K. Hasil pengujian statistika AUC (*area under curve*)

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AUC Atorvastatin Kalsium	,238	3	.	,976	3	,701
Kokristal ATV-AD	,378	3	.	,767	3	,037

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
AUC	1,322	,314	,174	4	,870	104,03333	598,23638	-1556,93713	1765,00379	
Equal variances assumed										
Equal variances not assumed			,174	2,939	,873	104,03333	598,23638	-1822,47019	2030,53686	

L. Hasil pengujian statistika ED (efisiensi disolusi)

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ED Atorvastatin Kalsium	,238	3	.	,976	3	,701
Kokristal ATV-AD	,378	3	.	,767	3	,037

a. Lilliefors Significance Correction

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
ED Equal variances assumed	1,322	,314	,174	4	,870	1,73367	9,97056	-25,94905	29,41638	
ED Equal variances not assumed			,174	2,939	,873	1,73367	9,97056	-30,37477	33,84210	

LAMPIRAN

- *Certificate of Analysis (CoA) Atorvastatin Kalsium Trihidrat*

	Certificate of Analysis	Page: 1 of 3
	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS LITTLE ISLAND CORK, IRELAND PHONE: 00-353-21-4523600 FAX: 00-353-21-4523696	Generated By: Brian Craig

Material Name:	ATORVASTATIN CALCIUM CYCLOPENTYL	Material Code:	FTCD
Lot Number:	FTC-06-0323	Specification:	003A689 VER 5
Manufacture Date:	04-JUN-2017	Retest Date:	03-JUN-2020
Expiration Date:	N/A		
Description:	N/A		

Test Item	Limit	Result
Description		
Description	A white to off-white solid.	CONFORMS
Identification		
A: IR	The infrared spectrum of the drug substance agrees with that of the reference material.	CONFORMS
B: HPLC	The retention time of atorvastatin in the test sample agrees with that of the reference material.	CONFORMS
C: X-Ray	The X-ray powder diffractogram of the test sample agrees with that of the reference material.	CONFORMS
Assay and Impurities (HPLC)		
Assay	98.0% to 102.0% (w/w) based on an anhydrous basis.	100.1 % w/w
PD 138703-38A	Not more than 0.3%(w/w)	0,1 % w/w
PD 140086-38A	Not more than 0.3%(w/w)	<LOQ % w/w
PD 138723-38A	Not more than 0.3%(w/w)	<LOQ % w/w
PD 139884	Not more than 0.1%(w/w)	<LOQ % w/w
Individual Unspecified/Unknown	Not more than 0.1% (area) each	<LOQ %
Impurities		
Total Impurities	Not more than 1.0%(sum of w/w, area%, 0.4 % exclud. PD 134299-38A)	

Documentation is considered PROPRIETARY and is made available for business operations and review by employees and regulatory agencies. Distribution to third parties without prior permission is prohibited.

	Certificate of Analysis	Page 2 of 3
	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS LITTLE ISLAND CORK, IRELAND PHONE: 00-353-21-4523600 FAX: 00-353-21-4523696	Generated By: Brian Craig

Test Item	Limit	Result
Residual Solvents		
Methanol	Not more than 0.05%	NOT DETECTED %
Methyl t-Butyl Ether	Not more than 0.1%	<LOQ %
Water Content		
Water Content	Not less than 3.5% and not more than 5.5%	4.4 %
Calcium		
Calcium	Not less than 3.2% and not more than 3.8% on anhydrous basis	3.5 %
Sodium		
Sodium	Not more than 0.4% on an anhydrous basis	<LOD %
Heavy Metals		
Heavy Metals	Not more than 20 ppm	< 10 ppm
Bulk Density		
Tapped	Not more than 0.50 g/cc Not less than 0.05 g/cc	0.33 g/cc
Particle Size		
10th percentile (greater than)	Not more than 70 micrometres	23 micrometres
90th percentile (greater than)	Not less than 1 micrometres	1 micrometres
Specific Rotation		
Specific Rotation	-7 to -9 Degrees	-8 Degrees
Cleanness		
Cleanness	Not more than 20 ppm	< 20 ppm
Enantiomeric Purity [Assay (Chiral HPLC)]		
Enantiomeric Purity [Assay (Chiral HPLC)]	PD134799-38A: Not more than 0.3%	NOT DETECTED %

Documentation is considered PROPRIETARY and is made available for business operations and review by employees and regulatory agencies. Distribution to third parties without prior permission is prohibited.

Note: amw0000179

Invoice Name: LICHEP



Certificate of Analysis

Page: 2 of 3

PFIZER (IRELAND) PHARMACEUTICALS
LITTLE ISLAND
CORK, IRELAND
PHONE: 00-353-21-4523600
FAX: 00-353-21-4523696

Generated By: Brian Craig

Test Item	Limit	Result
Residual Solvents		
Methanol	Not more than 0.05%	NOT DETECTED %
Methyl t-Butyl Ether	Not more than 0.1%	<LOQ %
Water Content		
Water Content	Not less than 3.5% and not more than 5.5%	4.4 %
Calcium		
Calcium	Not less than 3.2% and not more than 3.8% on anhydrous basis	3.5 %
Sodium		
Sodium	Not more than 0.4% on an anhydrous basis	<LOD %
Heavy Metals		
Heavy Metals	Not more than 20 ppm	< 10 ppm
Bulk Density		
Tapped	Not more than 0.50 g/cc Not less than 0.05 g/cc	0.33 g/cc
Particle Size		
10th percentile (greater than)	Not more than 70 micrometres	23 micrometres
90th percentile (greater than)	Not less than 1 micrometres	1 micrometres
Specific Rotation		
Specific Rotation	-7 to -9 Degrees	-8 Degrees
Cleanness		
Cleanness	Not more than 20 ppm	< 20 ppm
Enantiomeric Purity [Assay (Chiral HPLC)]		
Enantiomeric Purity [Assay (Chiral HPLC)]	PD134799-38A: Not more than 0.3%	NOT DETECTED %

Documentation is considered PROPRIETARY and is made available for business operations and review by employees and regulatory agencies. Distribution to third parties without prior permission is prohibited.

Sole: amack029

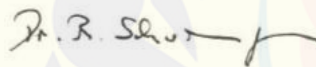
Invoice Name: LICHEP

- *Certificate of Analysis (CoA) Asam Dipikolinat*

SIGMA-ALDRICH3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA
Email USA: techserv@sial.com Outside USA: eurtechserv@sial.com**Certificate of Analysis**

Product Name: 2,6-Pyridinedicarboxylic acid
99 %
Product Number: P63808
Batch Number: BCCC7623
Brand: Aldrich
CAS Number: 499-83-2
Formula: $C_7H_5NO_4$
Formula Weight: 167.12
Quality Release Date: 07 FEB 2020

TEST	SPECIFICATION	RESULT
APPEARANCE (COLOR)	WHITE	WHITE
APPEARANCE (FORM)	POWDER OR CRYSTALS	POWDER
TITRATION (T) NAOH 0.1M	98.5 - 101.5 %	99.5 %
PURITY (GC AREA %)	≥ 98.5 %	100.0 %
SOLUBILITY (COLOR)	COLORLESS	COLORLESS
SOLUBILITY (TURBIDITY)	CLEAR	CLEAR
SOLUBILITY (METHOD)	25 MG/ML IN ETHANOL	25 MG/ML IN ETHANOL
INFRARED SPECTRUM	CONFORMS TO STRUCTURE	CONFORMS



Dr. Reinhold Schwenninger
Quality Assurance
Buchs, Switzerland

Sigma-Aldrich warrants that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

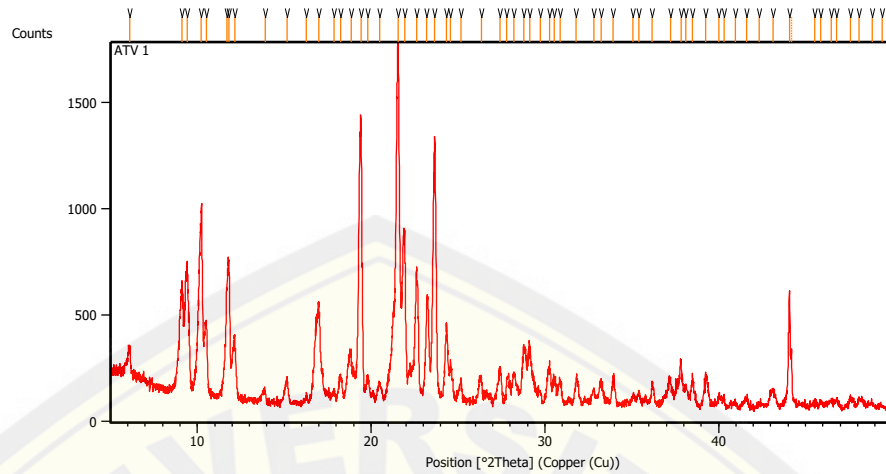
- Difraktogram PXRD Atorvastatin Kalsium Trihidrat

This is the simple example template containing only headers for each report item and the bookmarks. The invisible bookmarks are indicated by text between brackets.
Modify it according to your own needs and standards.

Measurement Conditions: (Bookmark 1)

Dataset Name	ATV 1
File name	E:\DATA PENGUJIAN\Pengujian 2019\November\Yudi\ATV 1\ATV 1.rd
Comment	Configuration=Reflection-Transmission Sp Goniometer=PW3050/60 (Theta/Theta); Mini
Measurement Date / Time	11/1/2019 12:22:00 PM
Raw Data Origin	PHILIPS-binary (scan) (.RD)
Scan Axis	Gonio
Start Position [°2Th.]	5.0042
End Position [°2Th.]	49.9962
Step Size [°2Th.]	0.0080
Scan Step Time [s]	10.1500
Scan Type	Continuous
Offset [°2Th.]	0.0000
Divergence Slit Type	Fixed
Divergence Slit Size [°]	0.2500
Specimen Length [mm]	10.00
Receiving Slit Size [mm]	12.7500
Measurement Temperature [°C]	-273.15
Anode Material	Cu
K-Alpha [Å]	1.54060
K-Alpha2 [Å]	1.54443
K-Beta [Å]	1.39225
K-A2 / K-A1 Ratio	0.50000
Generator Settings	30 mA, 40 kV
Diffractometer Type	XPert MPD
Diffractometer Number	1
Goniometer Radius [mm]	200.00
Dist.Focus-Diverg. Slit [mm]	91.00
Incident Beam Monochromator	No
Spinning	No

Main Graphics, Analyze View: (Bookmark 2)



Peak List: (Bookmark 3)

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
6.1236	276.86	0.1260	14.43361	16.04
9.1133	583.62	0.0945	9.70408	33.80
9.4154	684.33	0.0787	9.39336	39.64
10.2311	924.32	0.0315	8.64620	53.54
10.5395	377.30	0.0945	8.39391	21.85
11.6927	554.49	0.0630	7.56849	32.12
11.8340	637.28	0.1260	7.47849	36.91
12.1519	342.10	0.0551	7.28354	19.81
13.9101	73.84	0.0945	6.36662	4.28
15.1625	141.92	0.0787	5.84343	8.22
16.2852	54.25	0.0945	5.44302	3.14
17.0028	449.89	0.0945	5.21490	26.06
17.8792	76.87	0.1260	4.96121	4.45
18.2518	151.67	0.1889	4.86076	8.78
18.8452	255.15	0.1102	4.70902	14.78
19.4118	1362.99	0.0315	4.57283	78.94
19.8097	139.49	0.1260	4.48187	8.08
20.5015	116.45	0.1260	4.33216	6.74
21.5559	1726.56	0.0630	4.12258	100.00
21.9220	831.47	0.0472	4.05456	48.16
22.6226	647.73	0.0630	3.93056	37.52
23.2070	491.69	0.1260	3.83288	28.48
23.6683	1272.23	0.0708	3.75921	73.69
24.3493	384.17	0.1417	3.65559	22.25
24.5601	186.81	0.1260	3.62469	10.82

25.1805	120.25	0.1260	3.53678	6.96
26.3586	128.70	0.0787	3.38131	7.45
27.4360	187.13	0.1102	3.25093	10.84
27.8153	138.52	0.0630	3.20746	8.02
28.2321	163.08	0.1574	3.16104	9.45
28.7887	272.41	0.1574	3.10118	15.78
29.1260	279.40	0.0787	3.06603	16.18
29.7573	72.16	0.1574	3.00241	4.18
30.2718	204.23	0.1102	2.95254	11.83
30.5405	132.76	0.1260	2.92717	7.69
30.8922	122.25	0.1574	2.89465	7.08
31.8132	147.81	0.0630	2.81292	8.56
32.8085	83.31	0.1260	2.72983	4.82
33.2260	120.88	0.1102	2.69647	7.00
33.9381	148.49	0.0787	2.64150	8.60
35.0718	51.62	0.1260	2.55867	2.99
35.4239	73.16	0.0945	2.53404	4.24
36.1770	113.23	0.0472	2.48300	6.56
37.2279	139.91	0.0945	2.41529	8.10
37.8501	225.77	0.0787	2.37701	13.08
38.1266	98.87	0.0945	2.36040	5.73
38.4997	155.87	0.0472	2.33838	9.03
39.2746	156.82	0.2519	2.29401	9.08
40.0328	61.22	0.0945	2.25230	3.55
40.3131	40.89	0.0945	2.23728	2.37

Document History: (Bookmark 5)

Insert Measurement:

- File name = ATV 1.rd
- Modification time = "11/21/2019 12:13:37 PM"
- Modification editor = "Teknik Material"

Interpolate Step Size:

- Derived = "Yes"
- Step Size = "0.01"
- Modification time = "11/21/2019 12:13:37 PM"
- Modification editor = "PANalytical"

Search Peaks:

- Minimum significance = "1"
- Minimum tip width = "0.02"
- Maximum tip width = "1"
- Peak base width = "2"
- Method = "Minimum 2nd derivative"
- Modification time = "6/19/2019 9:37:18 AM"
- Modification editor = "Teknik Material"

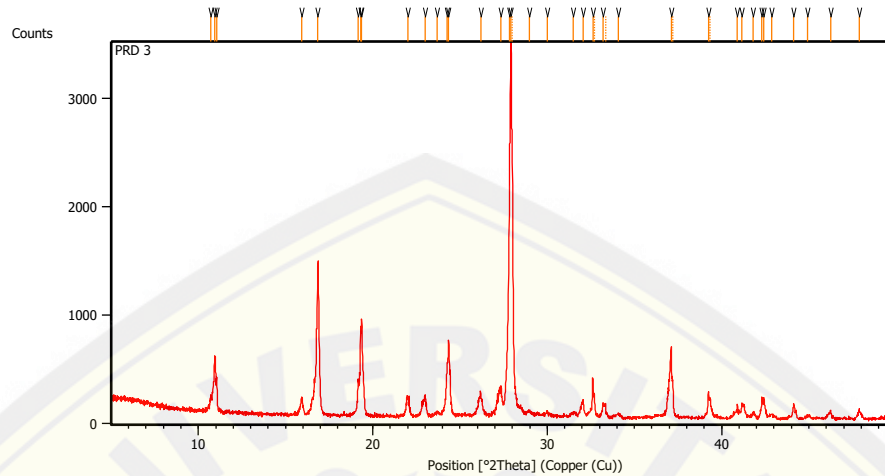
- Difraktogram PXRD Asam Dipikolinat

This is the simple example template containing only headers for each report item and the bookmarks. The invisible bookmarks are indicated by text between brackets. Modify it according to your own needs and standards.

Measurement Conditions: (Bookmark 1)

Dataset Name	PRD 3
File name	E:\DATA PENGULAN\ Pengujian 2019 November\Yudi\PRD 3\PRD 3 rd
Comment	Configuration=Reflection-Transmission Sp Goniometer=PW3050/60 (Theta/Theta); Mini
Measurement Date / Time	11/1/2019 1:54:00 PM
Raw Data Origin	PHILIPS-binary(scan) (.RD)
Scan Axis	Gonio
Start Position [°2Th.]	5.0042
End Position [°2Th.]	49.9962
Step Size [°2Th.]	0.0080
Scan Step Time [s]	10.1500
Scan Type	Continuous
Offset [°2Th.]	0.0000
Divergence Slit Type	Fixed
Divergence Slit Size [°]	0.2500
Specimen Length [mm]	10.00
Receiving Slit Size [mm]	12.7500
Measurement Temperature [°C]	-273.15
Anode Material	Cu
K-Alpha [Å]	1.54060
K-Alpha2 [Å]	1.54443
K-Beta [Å]	1.39225
K-A2 / K-A1 Ratio	0.50000
Generator Settings	30 mA, 40 kV
Diffractometer Type	XPert MPD
Diffractometer Number	1
Goniometer Radius [mm]	200.00
Dist. Focus-Diverg. Slit [mm]	91.00
Incident Beam Monochromator	No
Spinning	No

Main Graphics, Analyze View: (Bookmark 2)



Peak List: (Bookmark 3)

Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
10.7119	143.32	0.0472	8.25918	4.14
10.9294	477.81	0.0394	8.09531	13.80
11.0534	299.88	0.0236	8.00481	8.66
15.9269	165.09	0.0630	5.56467	4.77
16.8584	1428.73	0.0394	5.25922	41.26
19.1705	335.24	0.0394	4.62984	9.68
19.3049	761.97	0.0384	4.59411	22.00
19.3633	897.84	0.0315	4.58417	25.93
22.0029	178.93	0.0945	4.03984	5.17
23.0095	193.67	0.0551	3.86533	5.59
23.7007	41.13	0.1889	3.75414	1.19
24.2446	402.06	0.0768	3.66810	11.61
24.3558	702.28	0.0394	3.65464	20.28
26.1897	224.27	0.0472	3.40274	6.48
27.3547	289.86	0.0288	3.25771	8.37
27.8394	2382.48	0.0288	3.20208	68.80
27.9330	3462.86	0.0672	3.19157	100.00
28.0039	2353.94	0.0480	3.19156	67.98
28.9830	63.50	0.1920	3.07828	1.83
30.0271	44.00	0.3072	2.97358	1.27
31.4922	41.78	0.2304	2.83851	1.21
32.0647	135.75	0.0576	2.78912	3.92
32.6185	355.95	0.0480	2.74302	10.28
32.7055	200.69	0.0576	2.74271	5.80

33.2081	127.57	0.0576	2.69565	3.68
33.3442	132.72	0.0288	2.69163	3.83
34.0695	43.56	0.1152	2.62944	1.26
37.1093	651.66	0.0384	2.42073	18.82
37.2041	305.13	0.0480	2.42078	8.81
39.2464	245.26	0.0672	2.29370	7.08
39.3427	185.95	0.0576	2.29399	5.37
40.9063	123.41	0.0288	2.20438	3.56
41.1687	126.70	0.0960	2.19093	3.66
41.8194	45.91	0.1152	2.15833	1.33
42.3064	170.78	0.0576	2.13460	4.93
42.4309	170.29	0.0576	2.12863	4.92
42.8574	39.90	0.1536	2.10843	1.15
44.1317	122.74	0.0576	2.05046	3.54
44.9432	27.98	0.3072	2.01530	0.81
46.2493	73.07	0.0768	1.96138	2.11
47.8857	74.18	0.2304	1.89811	2.14
49.5773	35.80	0.1152	1.83723	1.03

Document History: (Bookmark 5)

Insert Measurement:

- File name = PRD 3.rd
- Modification time = "11/4/2019 2:57:25 PM"
- Modification editor = "Teknik Material"

Interpolate Step Size:

- Derived = "Yes"
- Step Size = "0.01"
- Modification time = "11/4/2019 2:57:25 PM"
- Modification editor = "PANalytical"

Search Peaks:

- Minimum significance = "1"
- Minimum tip width = "0.02"
- Maximum tip width = "1"
- Peak base width = "2"
- Method = "Minimum 2nd derivative"
- Modification time = "6/19/2019 9:37:18 AM"
- Modification editor = "Teknik Material"

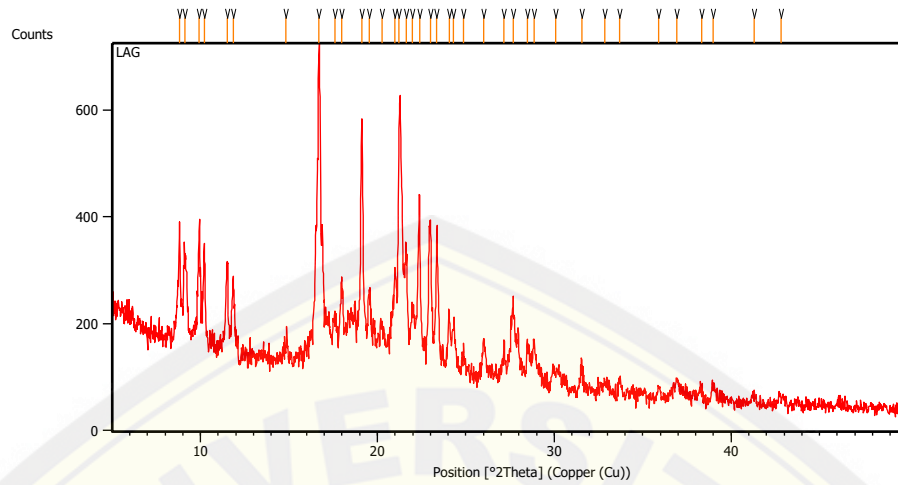
- Hasil Difraktogram PXRD Sampel Kokristal LAG

This is the simple example template containing only headers for each report item and the bookmarks. The invisible bookmarks are indicated by text between brackets. Modify it according to your own needs and standards.

Measurement Conditions: (Bookmark 1)

Dataset Name	LAG
File name	E:\DATA PENGUJIAN\Pengujian
2020\Februari\Yudi\LAG\LAG.rd	
Comment	Configuration=Reflection-Transmission Sp Goniometer=PW3050/60 (Theta/Theta); Mini
Measurement Date / Time	2/4/2020 11:30:00 AM
Raw Data Origin	PHILIPS-binary (scan) (.RD)
Scan Axis	Gonio
Start Position [$^{\circ}2\theta$]	5.0084
End Position [$^{\circ}2\theta$]	49.9904
Step Size [$^{\circ}2\theta$]	0.0170
Scan Step Time [s]	10.1500
Scan Type	Continuous
Offset [$^{\circ}2\theta$]	0.0000
Divergence Slit Type	Fixed
Divergence Slit Size [°]	0.2500
Specimen Length [mm]	10.00
Receiving Slit Size [mm]	12.7500
Measurement Temperature [°C]	-273.15
Anode Material	Cu
K-Alpha1 [Å]	1.54060
K-Alpha2 [Å]	1.54443
K-Beta [Å]	1.39225
K-A2 / K-A1 Ratio	0.50000
Generator Settings	30 mA, 40 kV
Diffractometer Type	XPert MPD
Diffractometer Number	1
Goniometer Radius [mm]	200.00
Dist.Focus.Diverg. Slit [mm]	91.00
Incident Beam Monochromator	No
Spinning	No

Main Graphics, Analyze View: (Bookmark 2)



Peak List: (Bookmark 3)

Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
8.8210	220.00	0.0669	10.02501	37.92
9.1149	164.56	0.1673	9.70238	28.36
9.9335	234.26	0.1004	8.90459	40.38
10.2152	188.50	0.0836	8.65962	32.49
11.5195	164.74	0.1004	7.68195	28.39
11.8550	138.47	0.1338	7.46526	23.87
14.8256	28.69	0.2676	5.97547	4.94
16.6941	580.20	0.1004	5.31062	100.00
17.5902	91.68	0.1338	5.04207	15.80
17.9902	155.03	0.1338	4.93084	26.72
19.1198	469.42	0.1004	4.64199	80.91
19.5385	145.62	0.1338	4.54347	25.10
20.2768	80.37	0.2676	4.37966	13.85
20.9948	187.24	0.1004	4.23147	32.27
21.2310	467.13	0.1338	4.18494	80.51
21.6366	239.77	0.0836	4.10739	41.33
21.9878	125.39	0.1338	4.04257	21.61
22.3809	338.04	0.1004	3.97246	58.26
23.0106	267.11	0.1338	3.86514	46.04
23.3574	262.97	0.1004	3.80853	45.32
24.0614	121.39	0.1338	3.69868	20.92
24.3089	98.07	0.1338	3.66157	16.90
24.8780	43.46	0.2007	3.57909	7.49
25.9986	70.62	0.1673	3.42731	12.17
27.1660	76.14	0.1004	3.28263	13.12
27.6856	138.61	0.2007	3.22219	23.89
28.4982	76.60	0.1673	3.13214	13.20
28.8478	82.03	0.1004	3.09497	14.14

30.0879	33.63	0.5353	2.97017	5.80
31.5517	57.03	0.1338	2.83563	9.83
32.8722	20.14	0.4015	2.72468	3.47
33.6818	25.23	0.2007	2.66102	4.35
35.8999	20.16	0.2007	2.50153	3.47
36.9191	38.58	0.2007	2.43478	6.65
38.3293	17.85	0.2007	2.34839	3.08
38.9944	28.98	0.2676	2.30985	4.99
41.2903	14.86	0.2007	2.18656	2.56
42.8335	16.15	0.2676	2.11130	2.78

Document History: (Bookmark 5)

Insert Measurement:

- File name = LAG.rd
- Modification time = "2/4/2020 12:47:38 PM"
- Modification editor = "Teknik Material"

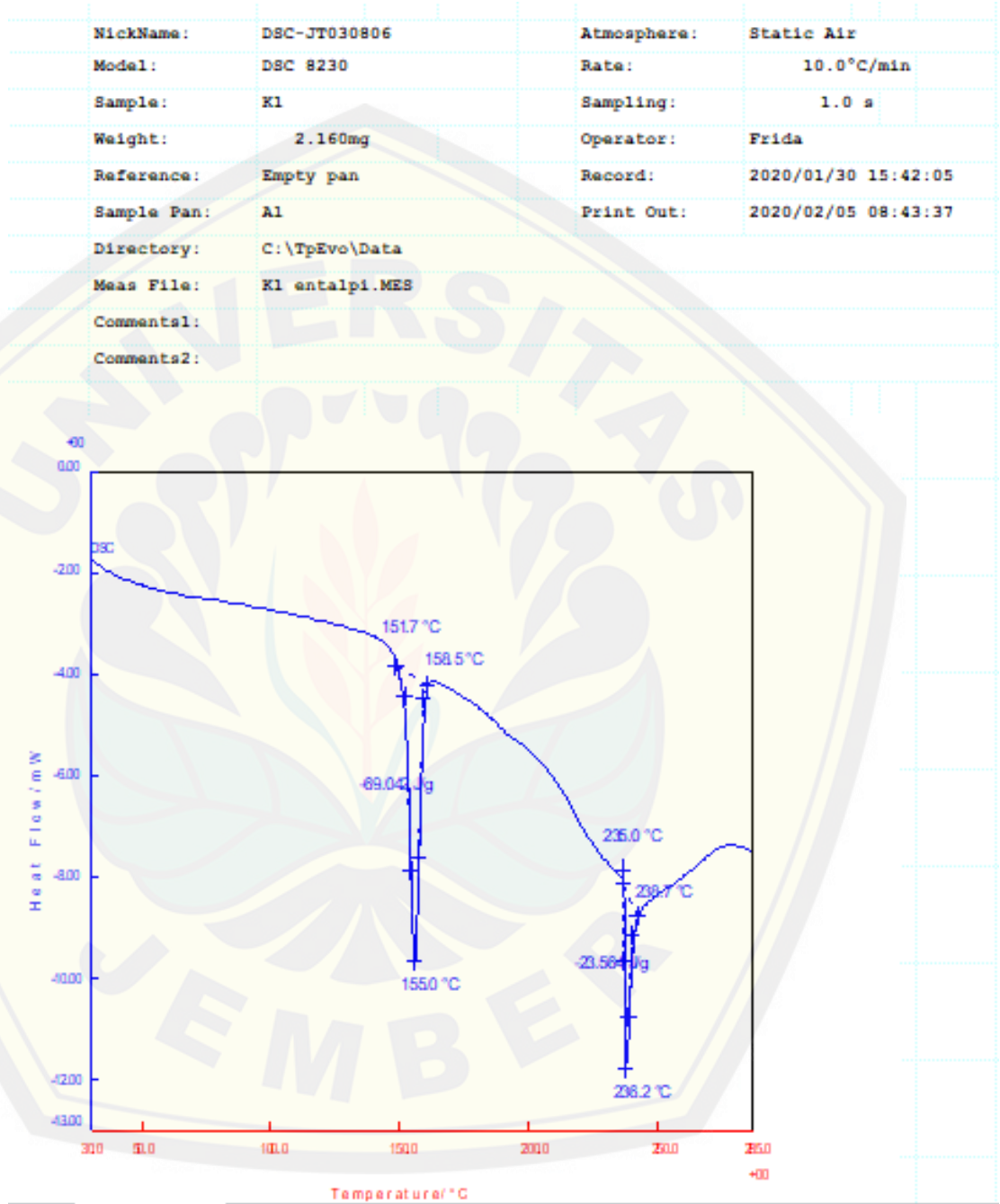
Interpolate Step Size:

- Derived = "Yes"
- Step Size = "0.01"
- Modification time = "2/4/2020 12:47:38 PM"
- Modification editor = "PANalytical"

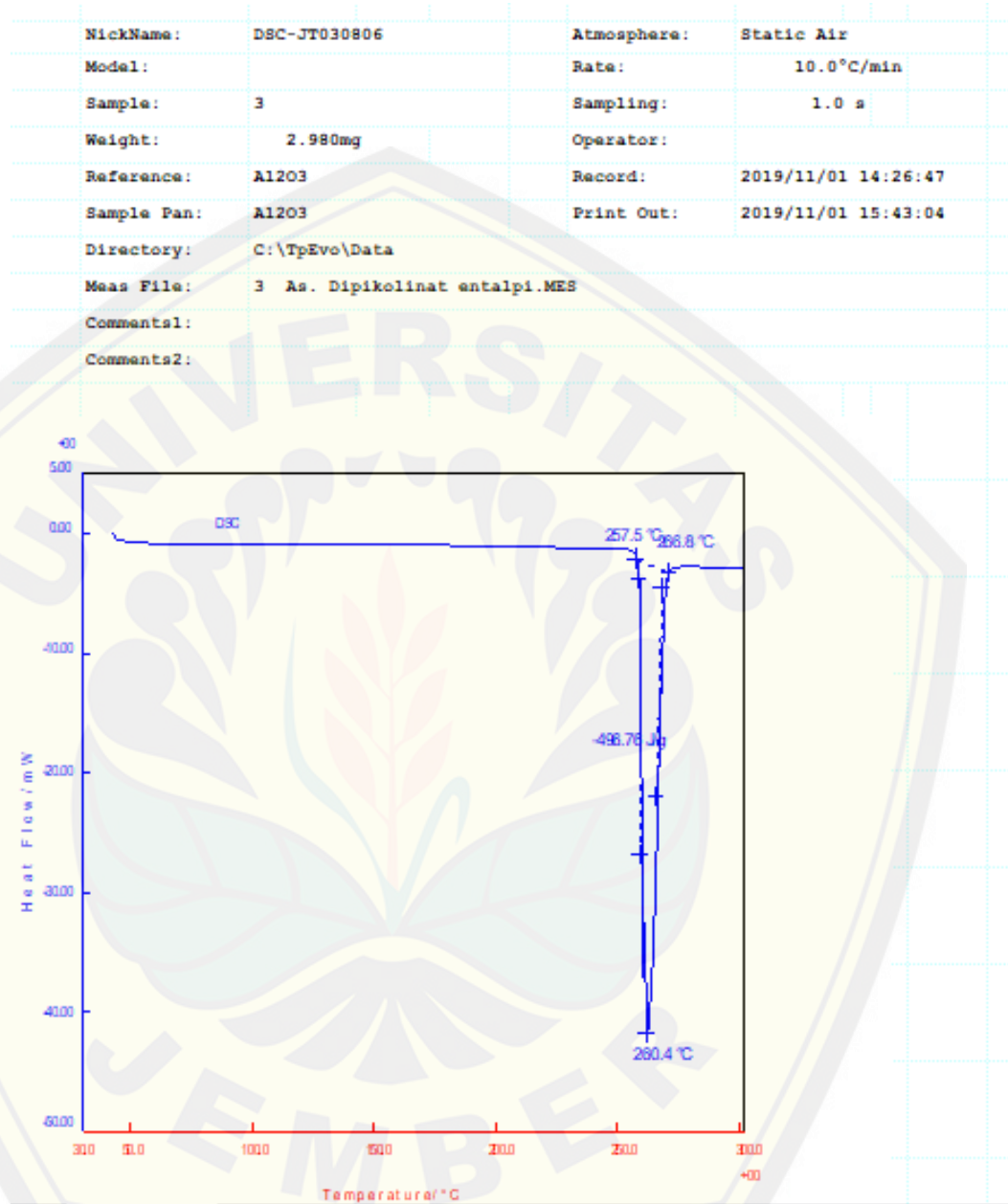
Search Peaks:

- Minimum significance = "1"
- Minimum tip width = "0.02"
- Maximum tip width = "1"
- Peak base width = "2"
- Method = "Minimum 2nd derivative"
- Modification time = "6/19/2019 9:37:18 AM"
- Modification editor = "Teknik Material"

- Kurva Termodinamik Pengujian DSC Atorvastatin Kalsium Trihidrat

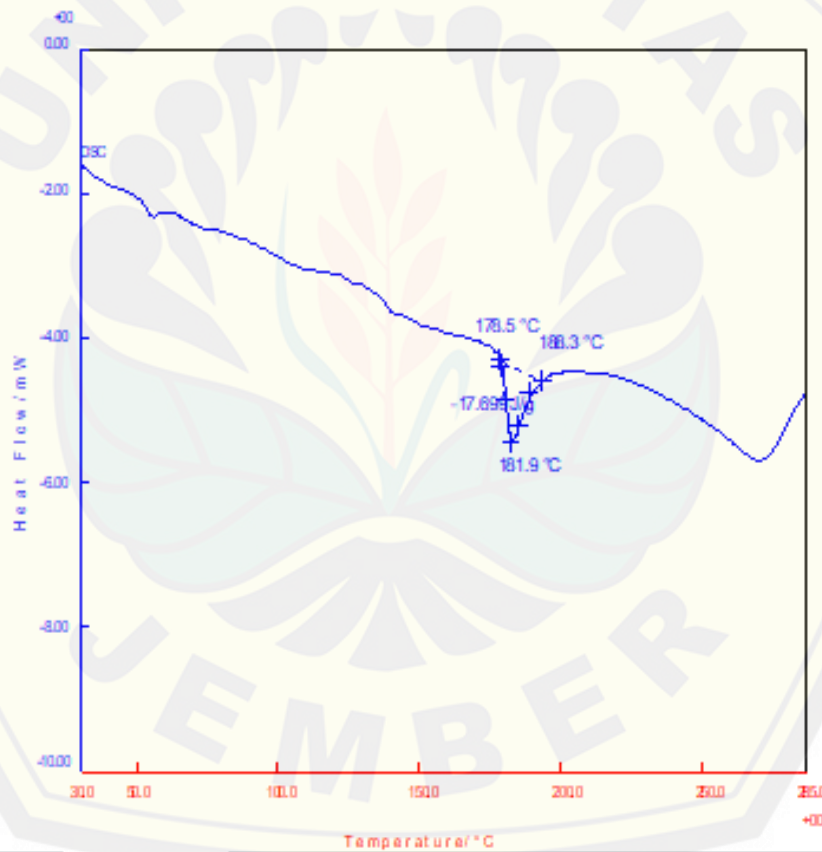


- Kurva Termodinamik Hasil Pengujian DSC Asam Dipikolinat

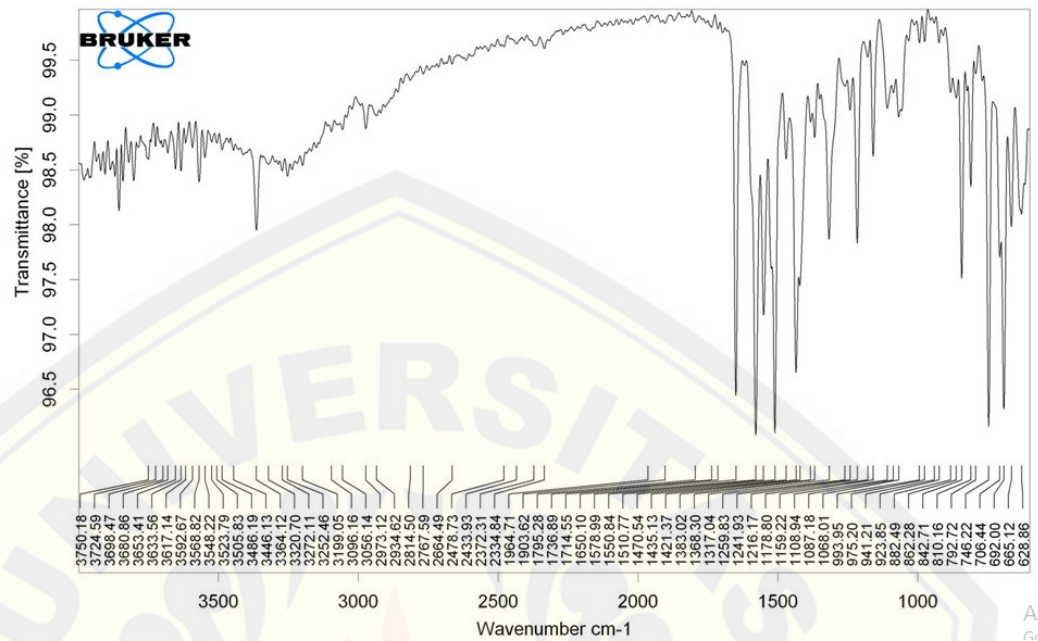


- Kurva Termodinamik Hasil Pengujian DSC Sampel Kokristal LAG

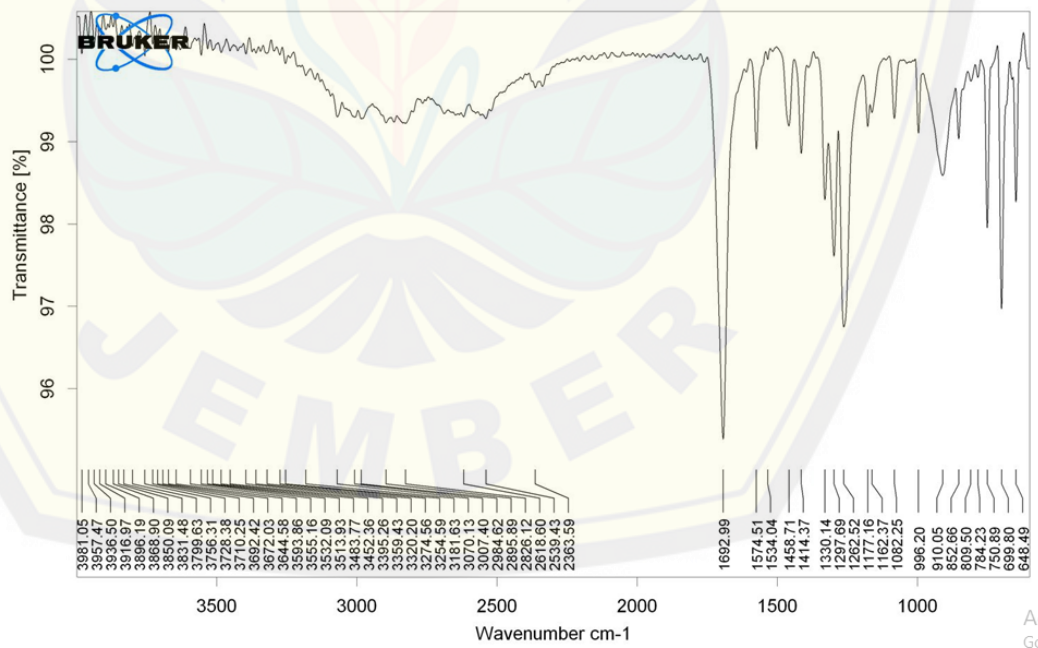
NickName:	DSC-JT030806	Atmosphere:	Static Air
Model:	DSC 8230	Rate:	10.0°C/min
Sample:	P1	Sampling:	1.0 s
Weight:	2.540mg	Operator:	Frida
Reference:	Empty pan	Record:	2020/02/13 10:56:47
Sample Pan:	Al	Print Out:	2020/02/13 10:59:04
Directory:	C:\TpEvo\Data		
Meas File:	P1 130220 entalpi.MES		
Comments1:			
Comments2:			



- Hasil Spektrum Pengujian FTIR Atorvastatin Kalsium



- Hasil Spektrum Pengujian FTIR Asam Dipikolinat



- Hasil Spektrum Pengujian FTIR Sampel Kokristal LAG

