



**PEMBENTUKAN KOKRISTAL SISTEM BINER
ATORVASTATIN KALSIMUM-ASAM DIPIKOLINAT
DENGAN METODE *CO-GRINDING***

SKRIPSI

Oleh:

Heni Ratna Dila

NIM 162210101050

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2020



**PEMBENTUKAN KOKRISTAL SISTEM BINER
ATORVASTATIN KALSIMUM-ASAM DIPIKOLINAT
DENGAN METODE *CO-GRINDING***

SKRIPSI

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

Oleh:

**Heni Ratna Dila
NIM 162210101050**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2020

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan nikmat, rahmat, kemudahan, kelancaran serta petunjuk-Nya kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini;
2. Orang tua saya, Bapak Heru Saputra dan Ibu Mistiani yang senantiasa mendoakan dan mendukung saya, memberikan kasih sayang dan perhatian yang tiada hentinya, serta telah berjerih payah berkorban baik tenaga maupun pikiran untuk memperjuangkan dan mendukung masa depan saya;
3. Saudara kandung tersayang, Guntur Pratama dan Bayu Rizky Saputra yang senantiasa memberikan doa dan dukungan, serta seluruh keluarga besar yang memberikan banyak nasehat;
4. Bapak Dr.Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt. dan Bapak Viddy Agustian R S.Farm., M.Sc., Apt. yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing saya hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik;
5. Guru-guru saya di TK Dharma Wanita 02, SDN 03 Sumberasri, SMPN 10 Denpasar, SMAN 3 Denpasar, dan seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mendidik dan membimbing, serta memberikan banyak ilmu yang bermanfaat.
6. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Man Jadda, Wajada”

“Barang siapa yang bersungguh-sungguh, maka dia akan berhasil”

(Pepatah Arab)

“Tidak ada kesuksesan melainkan dengan pertolongan Allah”

(Q.S. Huud:88)

“Mulailah dari tempatmu berada,

Gunakan yang kau punya,

Lakukan yang kau bisa”

(Arthur Ashe)

“Jangan tuntutan Tuhanmu

karena tertundanya keinginanmu,

tapi tuntutan dirimu

karena menunda adabmu kepada Allah”

(Anonim)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Heni Ratna Dila

NIM : 162210101050

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “pembentukan kokristal sistem biner atorvastatin kalsium–asam dipikolinat dengan metode *co-grinding*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan sendiri. 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,
Yang menyatakan,

Heni Ratna Dila
162210101050

SKRIPSI

**PEMBENTUKAN KOKRISTAL SISTEM BINER
ATORVASTATIN KALSIMUM-ASAM DIPIKOLINAT
DENGAN METODE *CO-GRINDING***

oleh:

Heni Ratna Dila

NIM 162210101050

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian R S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pembentukan Kokristal Sistem Biner Atorvastatin Kalsium–Asam Dipikolinat dengan Metode *Co-Grinding*” karya Heni Ratna Dila telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 16 Juli 2020

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

NIP. 197607242001121006

Viddy Agustian R S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198608302009121007

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

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

NIP. 197910192006042002

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

NIP. 197903052003122003

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Pembentukan Kokristal Sistem Biner Atorvastatin Kalsium–Asam Dipikolinat dengan Metode *Co-Grinding*: Heni Ratna Dila: 162210101050; 85 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Atorvastatin kalsium merupakan senyawa golongan statin yang digunakan sebagai obat untuk menurunkan kadar lipid dalam darah. Atorvastatin kalsium merupakan inhibitor selektif dari HMG-CoA reduktase yang merupakan enzim untuk mengubah HMG-CoA menjadi mevalonat yaitu prekursor sterol pembentuk kolesterol dan trigliserida sehingga biosintesis pembentukan kolesterol dapat dihambat. Oleh karena itu, atorvastatin kalsium menjadi terapi lini pertama dislipidemia dan penyakit jantung koroner yang disebabkan karena peningkatan kadar kolesterol. Atorvastatin kalsium dalam *Biopharmaceuticals Class System* (BCS) termasuk senyawa kelas II yaitu memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutan rendah. Kelarutan atorvastatin kalsium yang rendah dalam air menyebabkan absorpsinya kecil sehingga bioavailabilitasnya dalam sistemik rendah dan efek terapeutik kurang optimal. Maka dari itu, dibutuhkan peningkatan kelarutan atorvastatin kalsium untuk menghasilkan efek terapeutik yang lebih optimal.

Pembentukan kokristal merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan aktif obat. Kokristal adalah kristal yang terdiri atas bahan aktif obat dan koformer yang berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan perbandingan stoikiometri tertentu serta membentuk supramolekular *synthon* dan terikat dalam satu kisi kristal yang sama. Kokristal memiliki stabilitas yang lebih tinggi dibandingkan bahan amorf serta dapat digunakan untuk mengubah sifat fisikokimia obat seperti kelarutan, laju disolusi, dan stabilitas tanpa mengubah sifat farmakologinya.

Koformer adalah molekul yang menjadi agen kokristalisasi dimana koformer yang digunakan harus berikatan sesuai dengan *synthon* agar membentuk interaksi intermolekuler di dalam kokristal. Koformer yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam dipikolinat karena memiliki sifat tidak toksik secara farmakologi,

mudah larut dalam air, kompatibel secara kimia serta memiliki gugus donor dan akseptor proton yang dapat berikatan melalui ikatan hidrogen dengan atorvastatin kalsium.

Pada penelitian ini, pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dilakukan menggunakan metode *Co-grinding* yaitu pencampuran bahan aktif obat dengan koformer dengan perbandingan rasio stoikiometri tertentu dan dilakukan penggerusan bersama hingga terbentuk campuran homogen. *Co-grinding* bahan aktif obat yang sukar larut dengan koformer akan meningkatkan efek solubilisasi dan bioavailabilitas, karena adanya perubahan sifat padatan bahan aktif obat pada saat penggerusan menjadi fase kristalin. Metode ini dipilih karena mudah dilakukan, sederhana, dan bersifat ramah lingkungan karena tidak menggunakan pelarut organik. Pembentukan kokristal dalam penelitian ini dilakukan menggunakan bahan aktif atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat dan metode *Co-grinding* yang selanjutnya untuk membuktikan terbentuknya kokristal dilakukan karakterisasi berupa *Powder X-Ray Diffraction*, *Differential Scanning Calorimetri*, *Fourier Transform Infrared* dan *Scanning Electron Microscopy* serta pengujian peningkatan kelarutan dan disolusi dari sampel kokristal dibandingkan dengan atorvastatin kalsium murni.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa atorvastatin kalsium dengan asam dipikolinat dapat membentuk kokristal dibuktikan dengan hasil PXRD yang menunjukkan puncak baru pada posisi $2\theta^\circ$ yaitu 8,79; 14,87; 16,91; 20,96; 21,24 dan 24,89°. Hasil DSC menunjukkan satu puncak endotermik tajam dengan titik lebur yang berada diantara bahan awal dan koformer yaitu 178,3 °C dengan entalpi peleburan ($\Delta H=33,17$ J/g). hasil FTIR menunjukkan bahwa kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat mengalami interaksi intermolekuler melalui ikatan hidrogen pada gugus donor proton N-H atorvastatin kalsium dengan gugus akseptor proton C=O asam dipikolinat dan gugus akseptor proton C=O atorvastatin kalsium dengan gugus donor proton -OH asam dipikolinat. Hasil SEM menunjukkan bahwa kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat memiliki bentuk yang tidak beraturan dengan permukaan halus. Hasil pengujian kelarutan dan disolusi kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat

menunjukkan adanya peningkatan kelarutan dan disolusi dari atorvastatin kalsium murni. Berdasarkan hasil analisis statistik pada pengujian data kelarutan atorvastatin kalsium murni dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat menghasilkan distribusi data yang normal dan terjadi peningkatan kelarutan secara signifikan ($p < 0,05$). Hasil analisis statistik pada pengujian data disolusi atorvastatin kalsium murni dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat mengalami distribusi data normal dan terjadi peningkatan disolusi secara signifikan ($p < 0,05$).



PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, nikmat, dan karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pembentukan Kokristal Sistem Biner Atorvastatin Kalsium – Asam Dipikolinat dengan Metode *Co-Grinding*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan nikmat dan kesempatan luar biasa kepada penulis sehingga skripsi ini bisa selesai;
2. Bapak Heru Saputra dan Ibu Mistiani yang senantiasa mendoakan untuk kebaikan saya serta telah berjerih payah berkorban baik tenaga maupun pikiran untuk memperjuangkan dan mendukung masa depan saya;
3. Saudara kandung Guntur Pratama dan Bayu Rizky Saputra yang senantiasa memberikan doa dan dukungan;
4. Teman hidup tersayang Syamhadi yang selalu setia menemani, menyemangati, memberi saran serta memastikan asupan gizi penulis tercukupi selama pengerjaan skripsi;
5. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
6. Ibu Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
7. Bapak Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si dan Bapak Viddy Agustian R S.Farm., M.Sc., Apt yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing saya hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik;

8. Ibu Lina Winarti, S. Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., 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 02, SDN 03 Sumberasri, SMPN 10 Denpasar, SMAN 3 Denpasar, dan seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mendidik dan membimbing, serta memberikan banyak ilmu yang bermanfaat bagi penulis;
10. Seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember, terima kasih atas ilmu yang diberikan, bimbingan dan bantuannya selama ini;
11. Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, Mbak Hani, Mbak Dinik, dan Mbak Indri yang telah membantu penulis selama melakukan penelitian di laboratorium;
12. Teman seperjuangan skripsi “Drug Modification – RG”, Sri Yessika Saragih, Nadifa Nada, Lyta Septi Fauziah, Sofyan Dimas dan Shafira Faradiba yang telah banyak membantu dan bekerja sama hingga dapat menyelesaikan skripsi ini, terima kasih atas suka, duka, pelajaran berharga, pengalaman, dan kebersamaannya selama ini;
13. Teman seperjuangan dari mahasiswa baru “Radar Bom”, Amelia Windi, Salsabila Hastuti, Salsabila Ayundifa yang telah mewarnai kehidupan penulis dari mahasiswa baru hingga penyelesaian skripsi ini, terima kasih atas suka, duka, kegilaan, pelajaran berharga, pengalaman dan kebersamaannya selama ini;
14. Teman seperjuangan Itut Septiana Dewi yang sudah saya anggap seperti saudara karena selalu mendengarkan keluh kesah, memberi kritik dan saran kepada penulis, terima kasih atas kebersamaannya;
15. Teman seperjuangan skripsi di bagian Farmasetika Maudy, Afalah, Regita, Nunu, Salma, Dana, Wulan, Sasa, Nanda, Lathifah, Jes, Yani, Dimas S, Sherly, Novia, Adita, Bella yang saling memberikan semangat, canda tawa dalam menyelesaikan penelitian;
16. Keluarga besar “Morfin 2016” yang telah berjuang bersama demi mendapat gelar Sarjana Farmasi, berbagi canda tawa, kebersamaan dan

telah memberikan dukungan, bantuan, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini;

17. Keluarga besar “Kelas C Farmasi” yang tidak bisa saya sebut satu persatu terima kasih telah mewarnai kehidupan saya dalam menjalani perkuliahan, terima kasih atas keambisan, dukungan, suka, duka, canda tawa, kebersamaan dan kenangan yang telah dibagi bersama selama;
18. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari skripsi ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis menerima kritik dan saran demi menyempurnakan skripsi ini. Penulis berharap, semoga skripsi ini bermanfaat dan berkah

Jember,
Penulis,

Heni Ratna Dila

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR PERSAMAAN.....	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.1 Rumusan Masalah.....	2
1.1 Tujuan Penelitian	3
1.1 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kokristal	4
2.2 Atorvastatin Kalsium	5
2.3 Asam Dipikolinat.....	7
2.4 Metode Pembuatan Kokristal	7
2.5 Teknik <i>Co-Grinding</i>	9
2.6 Kelarutan.....	9
2.7 Disolusi.....	10
2.8 Karakterisasi Kokristal	11
2.8.1 DSC	11
2.8.2 SEM.....	11

2.8.3 PXRD.....	12
2.8.4 FTIR.....	12
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	14
3.1 Rancangan Penelitian.....	14
3.2 Bahan Penelitian	14
3.3 Alat Penelitian	14
3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	15
3.5 Alur Penelitian	15
3.6 Prosedur Penelitian	16
3.6.1 Preparasi Kokristal Atorvastatin kalsium dengan Metode Co-Grinding.	16
3.6.2 Karakterisasi Kokristal	16
a) Karakterisasi Kokristal dengan PXRD	16
b) Karakterisasi Kokristal dengan DSC	16
c) Karakterisasi Kokristal dengan FTIR	16
d) Karakterisasi Kokristal dengan SEM.....	17
3.6.3 Pengujian Kelarutan	17
a) Penentuan Panjang Gelombang	17
b) Pembuatan Kurva Baku	17
c) Pengujian Kelarutan.....	18
3.6.4 Pengujian Disolusi.....	18
a) Penetapan Kadar	18
b) Pengujian Disolusi	18
3.6.5 Analisis Data	19
a) Karakterisasi kokristal dengan PXRD	19
b) Karakterisasi kokristal dengan DSC.....	19
c) Karakterisasi kokristal dengan FTIR	19
d) Karakterisasi kokristal dengan SEM	19
e) Pengujian kelarutan.....	19
f) Pengujian Disolusi.....	20
g) Analisis Statistik	20
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1 Hasil Sampel <i>Co-Grinding</i> Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat	21

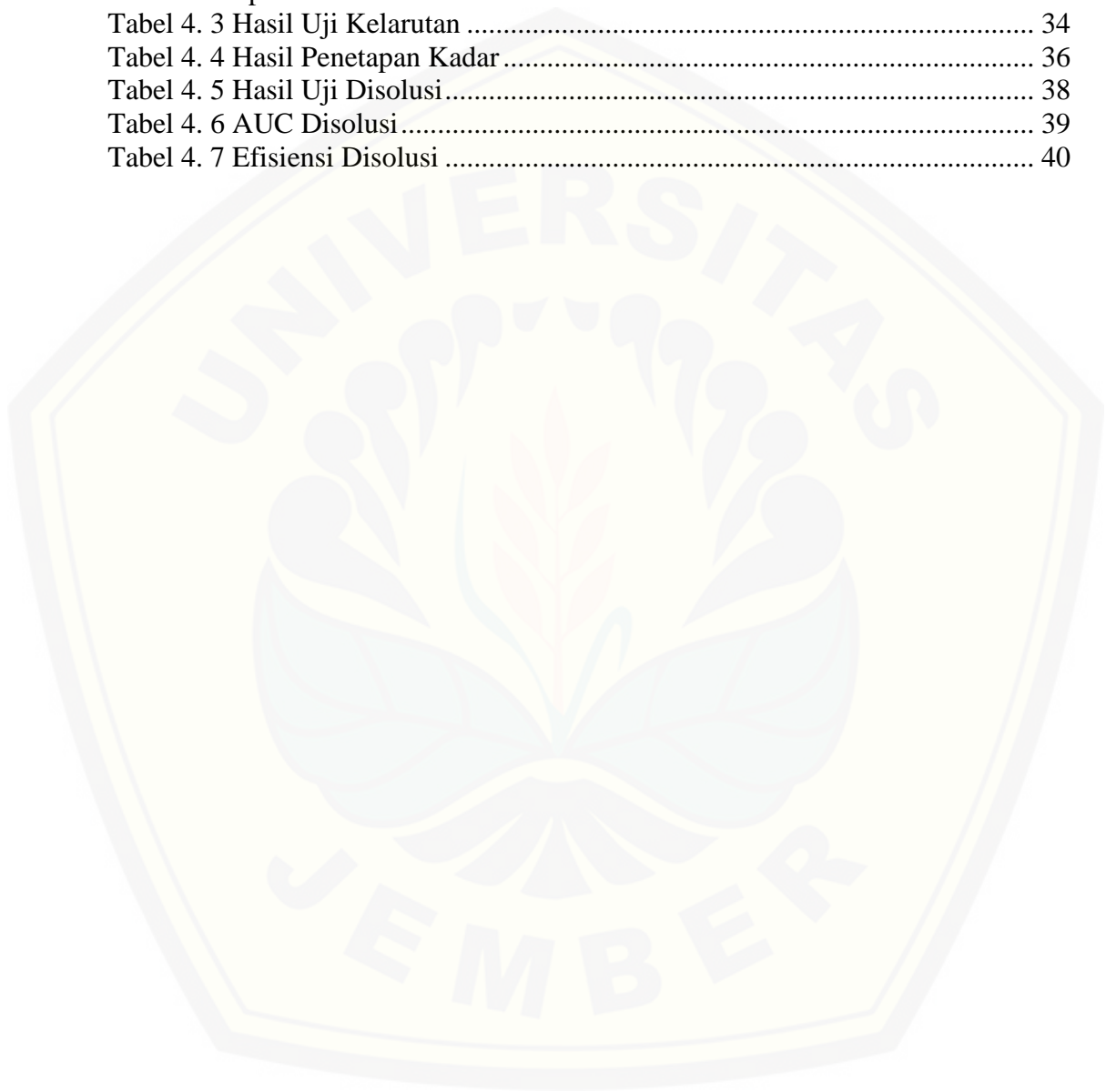
4.2 Hasil Evaluasi Karakterisasi Kokristal	22
4.2.1 Hasil Karakterisasi dengan PXRD	23
4.2.2 Hasil Karakterisasi dengan DSC	24
4.2.3 Hasil Karakterisasi dengan FTIR.....	27
4.2.4 Hasil Karakterisasi dengan SEM.....	31
4.3 Hasil Scanning Panjang Gelombang	29
4.4 Hasil Pembuatan Kurva Baku Atorvastatin Kalsium dalam Air Suling.....	30
4.5 Hasil Pengujian Kelarutan	31
4.6 Hasil Penetapan Kadar Atorvastatin Kalsium dalam Kokristal.....	33
4.7 Hasil Pengujian Disolusi.....	34
BAB 5. KESIMPULAN.....	42
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Synthon yang sering terdapat dalam kokristal	5
Gambar 2. 2 Struktur Atorvastatin kalsium	6
Gambar 2. 3 Struktur Asam Dipikolinat	7
Gambar 4. 1 Hasil Preparasi Sampel <i>Co-Grinding</i>	21
Gambar 4. 2 Hasil Difraktogram PXR	22
Gambar 4. 3 Kurva DSC	24
Gambar 4. 4 Spektra FTIR	26
Gambar 4. 5 Ikatan Hidrogen dalam Kokristal	28
Gambar 4. 6 Fotomikograf	29
Gambar 4. 7 Kurva Serapan Atorvastatin Kalsium dan Asam Dipikolinat	30
Gambar 4. 8 Kurva Baku Atorvastatin Kalsium	31
Gambar 4. 9 Kelarutan	32
Gambar 4. 10 Profil Disolusi	36
Gambar 4. 11 Profil Ratio AUC Disolusi	37

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Data Termodinamik DSC	26
Tabel 4. 2 Spektrum FTIR Bahan Awal dan Kokristal.....	29
Tabel 4. 3 Hasil Uji Kelarutan	34
Tabel 4. 4 Hasil Penetapan Kadar	36
Tabel 4. 5 Hasil Uji Disolusi.....	38
Tabel 4. 6 AUC Disolusi.....	39
Tabel 4. 7 Efisiensi Disolusi	40



DAFTAR PERSAMAAN

Persamaan 1 Persamaan *Noyes-Whitney* 10



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Atorvastatin kalsium merupakan senyawa golongan statin yang digunakan sebagai obat untuk menurunkan kadar lipid dalam darah (Shete dkk., 2010). Atorvastatin kalsium bekerja melalui penghambatan terhadap sintesis kolesterol, *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida (Shayanfar dkk., 2013). Sediaan oral atorvastatin kalsium dosis 10 mg/hari terbukti aman dan poten untuk terapi dislipidemia serta menurunkan kadar kolesterol dan LDL pada pasien hiperkolesterolemia (Robles dkk., 1998).

Atorvastatin kalsium dalam *Biopharmaceuticals Class System* (BCS) termasuk senyawa kelas II yaitu memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutan rendah (Arunkumar dkk., 2009). Kelarutan atorvastatin kalsium yang rendah dalam air menyebabkan absorpsinya kecil sehingga bioavailabilitasnya dalam sistemik rendah sekitar 12-14% (Wicaksono dkk., 2017). Hal tersebut dapat berpengaruh terhadap efek terapeutik yang dihasilkan (Sultan dkk., 2019). Maka dari itu masih sangat dibutuhkan peningkatan kelarutan atorvastatin untuk menghasilkan efek terapeutik yang lebih optimal.

Salah satu teknik untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium yaitu dengan pembentukan kokristal. Kokristal adalah kristal yang terdiri atas bahan aktif obat dan koformer yang berinteraksi melalui ikatan nonkovalen terutama ikatan hidrogen dengan perbandingan stoikiometri tertentu (Zaini dkk., 2011). Kokristal memiliki stabilitas yang lebih tinggi dibandingkan bahan amorf serta dapat digunakan untuk mengubah sifat fisikokimia obat seperti kelarutan, laju disolusi, stabilitas, higroskopisitas, dan kompresibilitas tanpa mengubah sifat farmakologinya (Lu dan Rohani, 2009; Zaini dkk., 2011). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wicaksono dkk (2017) tentang pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-isonikotinamida, kokristal menghasilkan kelarutan yang

meningkat secara signifikan dan laju disolusinya meningkat 2-3 kali dibandingkan dengan zat aktif murni (Wicaksono dkk., 2017).

Peningkatan kelarutan atorvastatin kalsium melalui pembentukan kokristal sebelumnya telah banyak dilakukan, koformer yang digunakan juga beragam. Namun, pemilihan koformer yang akan digunakan harus berikatan sesuai dengan *synthon* agar membentuk interaksi intermolekuler didalam kokristal. Koformer yang umum digunakan salah satunya adalah asam dipikolinat karena memiliki sifat tidak toksik secara farmakologi, mudah larut dalam air, kompatibel secara kimia, serta memiliki gugus donor dan akseptor proton yang dapat berikatan secara nonkovalen melalui ikatan hidrogen dengan bahan aktif obat (Mirza dkk., 2008; Mustapa dkk., 2012; Sekhon, 2014; Vaghela dkk., 2014; Kumar dan Nanda, 2017). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-isonikotinamida, diketahui bahwa atorvastatin kalsium dapat menghasilkan interaksi intermolekuler dengan koformer yang sesuai dengan *synthon* sehingga membentuk kokristal sistem biner (Wicaksono dkk., 2017).

Berdasarkan uraian diatas telah dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium melalui pembentukan kokristal sistem biner. Pembentukan kokristal dilakukan dengan metode *Co-grinding* yaitu pencampuran antara bahan aktif obat dan koformer dengan perbandingan rasio stoikiometri tertentu serta dilakukan dengan penggerusan bersama hingga terbentuk campuran homogen (Yang dkk., 2012). Metode ini dipilih karena mudah dilakukan, sederhana, dan bersifat ramah lingkungan karena tidak menggunakan pelarut organik (Yang dkk., 2012).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian diatas, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah atorvastatin kalsium dapat membentuk kokristal sistem biner menggunakan koformer asam dipikolinat dengan metode *Co-grinding*?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal sistem biner atorvastatin kalsium-asam dipikolinat terhadap kelarutan dan disolusi dari atorvastatin kalsium?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui adanya pembentukan kokristal atorvastatin kalsium sistem biner menggunakan koformer asam dipikolinat dengan metode *Co-grinding*.
2. Mengetahui adanya pengaruh pembentukan kokristal sistem biner atorvastatin kalsium-asam dipikolinat terhadap kelarutan dan disolusi dari atorvastatin kalsium.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang :

1. Metode pembentukan kokristal atorvastatin kalsium sistem biner menggunakan koformer asam dipikolinat dengan metode *Co-grinding*.
2. Pengembangan suatu metode perbaikan kelarutan dan disolusi obat sehingga dapat diformulasi menjadi bentuk sediaan yang lebih baik.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kokristal

Kokristal adalah salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif obat melalui modifikasi sifat fisikokimia seperti titik lebur, kristalinitas, higroskopisitas, stabilitas fisik, dan stabilitas kimia. Kokristal terdiri dari dua atau lebih molekul yang berbeda dalam kisi kristal yang sama (Aakeröy dkk., 2007). Molekul dalam kokristal memiliki perbandingan stoikiometri tertentu dan terikat dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen (Sarma dkk., 2011).

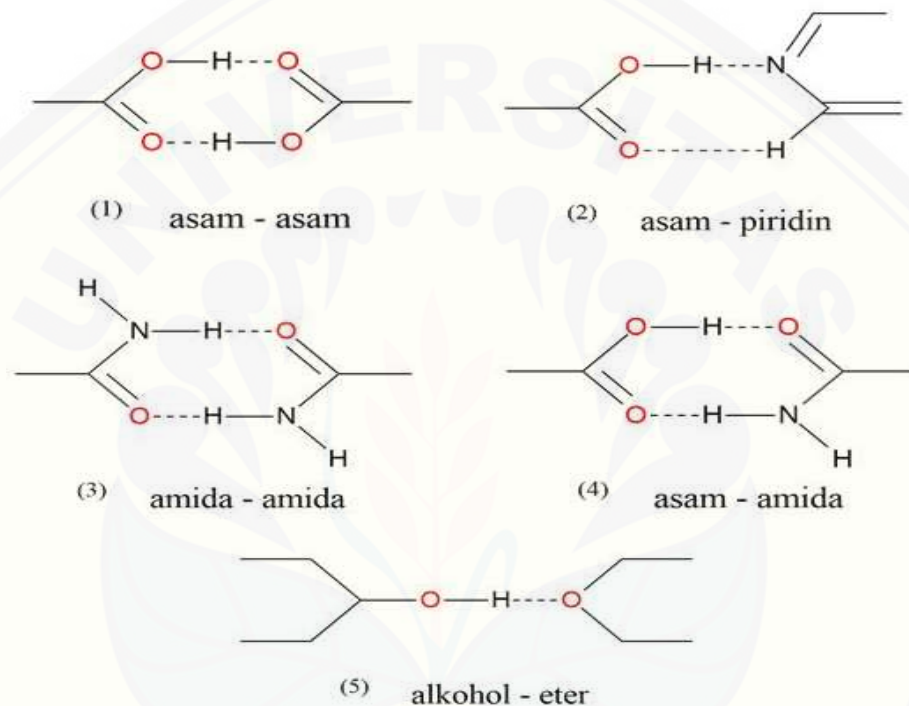
Kokristal dapat terbentuk dengan adanya bahan aktif obat dan koformer melalui gugus yang dapat berinteraksi secara nonkovalen yaitu ikatan hidrogen sehingga membentuk *synthon* yang sesuai (Stahly, 2007; Schultheiss dan Newman, 2009; Najar dan Azim, 2014; Velmurugan dkk., 2016; Karagianni dkk., 2018; Gao dkk., 2017).

Koformer yang digunakan dalam kokristal harus memiliki gugus yang dapat saling berinteraksi dengan bahan aktif, berikut sifat-sifat yang harus dimiliki koformer (Kumar dan Nanda, 2017; Mirza dkk., 2008):

- a. Tidak toksik dan inert secara farmakologi,
- b. Mudah larut dalam air,
- c. Mampu berikatan secara nonkovalen, seperti ikatan hidrogen dengan obat,
- d. Dapat meningkatkan kelarutan dari bahan aktif obat didalam air,
- e. Kompatibel secara kimia dengan obat,
- f. Tidak membentuk ikatan kompleks dengan obat,
- g. Memiliki gugus fungsi tertentu seperti asam karboksilat, amida, amina, dan alkohol yang dapat menghasilkan ikatan hidrogen yang kuat (NH --- O, OH --- O, NH --- N dan OH --- N) (Vaghela dkk., 2014).

Interaksi intermolekuler bahan aktif obat dengan koformer yang dapat membentuk kokristal dapat diprediksi melalui *synthon* (Alatas dkk., 2014). *Synthon* dapat

digolongkan menjadi *homosynthon* dan *heterosynthon* karena perbedaan gugus fungsi pembentuk interaksi intermolekuler dalam kokristal. Interaksi antara dua gugus fungsi yang sama disebut dengan *homosynthon* seperti interaksi antara gugus asam-asam dan gugus amida-amida. Sedangkan interaksi antara dua gugus fungsi yang berbeda disebut *heterosynthon* seperti gugus asam-piridin, gugus asam-amida dan gugus alkohol-eter tampak pada gambar 2.1 (Gao dkk., 2017).

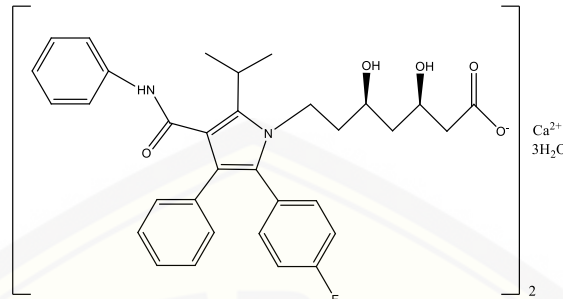


Gambar 2. 1 *Synthon* yang sering terdapat dalam kokristal (Gao dkk., 2017)

2.2 Atorvastatin Kalsium

Atorvastatin kalsium adalah senyawa obat golongan statin yang dapat digunakan sebagai agen penurun *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida. Atorvastatin merupakan inhibitor selektif dari 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase yang merupakan enzim untuk mengubah HMG-CoA menjadi *mevalonate* yaitu prekursor sterol pembentuk kolesterol dan trigliserida sehingga biosintesis pembentukan kolesterol dapat dihambat (FDA, 2006). Sediaan oral Atorvastatin dosis 10 mg/hari terbukti aman dan poten digunakan untuk terapi dislipidemia serta menurunkan kadar kolesterol dan LDL

pada pasien hiperkolesterolemia (Robles dkk., 1998). Struktur atorvastatin kalsium tampak pada gambar 2.2.



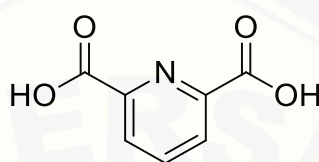
Gambar 2. 2 Struktur Atorvastatin kalsium

Atorvastatin kalsium berbentuk bubuk kristal putih, tidak larut dalam larutan dengan pH dibawah 4, sedikit larut dalam air suling dengan nilai kelarutan dalam air sebesar 0,1 mg/mL (Rosenson, 2003) , dapar fosfat pH 7,4, asetonitril dan etanol serta larut dalam metanol (FDA, 2006). Atorvastatin kalsium memiliki BM sebesar 1209,42 g/mol dengan titik lebur 159,4 °C (FDA, 2006). Atorvastatin kalsium 98% terikat dengan protein plasma dan memiliki waktu paruh sebesar 14 jam. Atorvastatin kalsium sediaan oral dengan dosis 10 mg, 20 mg, 40 mg atau 80 mg memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga bioavailabilitasnya rendah yaitu sekitar 12-14%. Sediaan oral Atorvastatin kalsium mencapai konsentrasi puncak dalam plasma 1 sampai 2 jam dan hanya sekitar 30% yang tersedia dalam sistemik karena adanya *first pass metabolism* di hati (Yaghoubi dkk., 2015).

Atorvastatin kalsium merupakan senyawa obat yang termasuk dalam golongan *Biopharmaceutical Class System* (BCS) kelas II yaitu memiliki permeabilitas baik dan kelarutan yang rendah. Penelitian yang dilakukan oleh Wicaksono dkk (2017) tentang peningkatan kelarutan Atorvastatin dengan pembentukan kokristal Atorvastatin-Isonikotinamid menghasilkan peningkatan kelarutan sebesar 192% dibandingkan dengan zat aktif murni. Selain itu juga pembentukan kokristal Atorvastatin-asam suksinat dapat meningkatkan laju disolusi 1,5 kali lebih cepat dibandingkan dengan zat aktif murni (Wicaksono dkk., 2017)

2.3 Asam Dipikolinat

Asam dipikolinat adalah senyawa organik yang memiliki 2 gugus asam karboksilat yang saling berikatan dengan gugus piridin. Asam dipikolinat berbentuk kristal padat dengan berat molekul 167,12 g/mol, titik lebur 252 °C dan kelarutan dalam air sebesar 5 mg/mL pada suhu 25 °C (Hiendrawan dkk., 2016). Struktur asam dipikolinat tampak pada gambar 2.3.



Gambar 2. 3 Struktur Asam Dipikolinat

Asam dipikolinat dapat digunakan sebagai koformer dalam pembentukan kokristal. Asam dipikolinat memiliki dua gugus asam karboksilat dan satu gugus asam piridin yang dapat bertindak sebagai donor dan akseptor ikatan hidrogen sehingga diharapkan dapat mengalami interaksi intermolekuler dengan atorvastatin kalsium agar terbentuk kokristal melalui *synthon* yang dihasilkan. Penelitian yang dilakukan oleh Hiendrawan dkk (2016) mengenai pembentukan kokristal parasetamol-asam dipikolinat dengan metode *supercritical antisolvent* menghasilkan peningkatan laju disolusi sebesar 2,45 kali dibandingkan dengan zat aktif murni (Hiendrawan dkk., 2016).

2.4 Metode pembuatan Kokristal

Secara umum, terdapat 2 metode pembentukan kokristal yaitu metode pelarutan dan metode *grinding*. Dalam pembuatan kokristal dengan metode pelarutan, digunakan pelarut atau campuran pelarut yang memiliki nilai kelarutan yang mirip (Kothur dkk, 2012). Dalam metode pelarutan dapat digunakan beberapa cara untuk membentuk kokristal:

1. Teknik Evaporasi

Dalam teknik ini bahan aktif obat dicampur dengan koformer pada perbandingan rasio stoikiometri tertentu dan dilarutkan dengan pelarut

atau campuran pelarut tertentu. Campuran tersebut dibiarkan menguap perlahan hingga didapatkan kokristal dari hasil penguapan pelarut tersebut (Chandramouli dkk., 2012).

2. Teknik Pendinginan

Dalam teknik ini bahan aktif obat dicampur dengan koformer kemudian dilarutkan dalam pelarut atau campuran pelarut tertentu lalu campuran dipanaskan untuk memastikan kedua komponen tersebut benar-benar larut. Kemudian campuran didinginkan pada suhu kamar dan didapatkan endapan kokristal saat larutan mencapai keadaan lewat jenuh (Mustapa dkk., 2012).

Dalam metode *grinding* untuk membentuk kokristal dapat digunakan teknik *solid state grinding* dan teknik *solvent drop grinding*

1. Teknik *Solid State Grinding*

Teknik ini juga disebut dengan teknik *Co-grinding* yang dilakukan dengan cara penggerusan mekanis. Teknik ini lebih sederhana, mudah dilakukan dan ramah lingkungan karena tidak menggunakan pelarut. Dalam teknik *co-grinding* bahan aktif obat dicampur dengan koformer pada perbandingan stoikiometri tertentu kemudian dilakukan penggerusan menggunakan mortar dan stamper atau menggunakan *ball mill* atau *vibratory mill* (Mustapa dkk., 2012).

2. Teknik *Solvent Drop Grinding*

Teknik ini dilakukan dengan mencampurkan bahan aktif obat dengan koformer pada perbandingan stoikiometris tertentu dan dibantu dengan penambahan sejumlah pelarut yang berfungsi sebagai katalis untuk mempercepat proses pembentukan kokristal (Mustapa dkk., 2012).

2.5 Teknik *Co-grinding*

Co-grinding adalah teknik penggerusan bersama bahan aktif obat yang sukar larut dengan koformer yang mudah larut guna meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya. *Co-grinding* bahan aktif obat yang sukar larut dengan koformer akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati, karena adanya perubahan sifat padatan bahan aktif obat pada saat penggerusan menjadi fase kristalin (Halim dkk., 2013).

Prinsip kerja teknik *Co-grinding* adalah dengan pencampuran bahan aktif obat dan koformer pada perbandingan stoikiometris tertentu menggunakan mortar dan stamper (Halim dkk., 2013). Teknik ini memiliki kelebihan seperti pada prosesnya yang sederhana, mudah dilakukan, dan bersifat ramah lingkungan karena tidak menggunakan pelarut organik (Lin dkk., 2013).

2.6 Kelarutan

Kelarutan adalah suatu kesetimbangan termodinamik sejumlah bahan terlarut yang dapat larut dalam pelarutnya pada suhu dan tekanan tertentu (Brittain, 2008). Kelarutan sangat menentukan aktivitas obat dalam tubuh sehingga dapat berpengaruh terhadap efek farmakologis. Zat aktif obat harus terlepas dari zat pembawanya dan dapat terlarut agar bioavailabilitas obat dalam tubuh tinggi sehingga dapat memberikan respon farmakologis (Fajri dkk, 2015).

Kelarutan suatu bahan obat dipengaruhi oleh interaksi energi bebas kisi kristal antar molekul bahan aktif obat dan interaksi molekul bahan aktif obat dengan pelarut yang akan membentuk kesetimbangan termodinamik. Apabila interaksi energi bebas kisi kristal antar molekul bahan aktif obat besar karena adanya interaksi antar ikatan molekul dengan bahan aktif obat yang kuat maka kelarutan dari bahan aktif obat tersebut rendah. Peningkatan kelarutan bahan aktif obat dapat dilakukan dengan cara menurunkan energi bebas kisi kristal (Thomas dkk., 2006).

2.7 Disolusi

Disolusi merupakan parameter yang dapat mempengaruhi kelarutan dari suatu bahan aktif obat yang tersedia dalam tubuh (Abdou, 1989). Disolusi merupakan hal yang penting untuk obat dengan daya larut dalam air yang terbatas (Niazi, 2009). Laju disolusi merupakan laju dimana solut dari kristal, serbuk, cairan, atau bentuk lain menjadi molekul terdispersi dalam pelarut (Sinko, 2011). Laju disolusi dapat dinyatakan melalui persamaan *Noyess-Whitney* yang merujuk pada persamaan 1:

$$\frac{dm}{dt} = A \frac{D_s}{h} (C_s - C) \dots \dots \dots \text{(Persamaan 1)}$$

dm/dt adalah laju disolusi, D_s menyatakan koefisien difusi zat terlarut dalam larutan, A menyatakan luas permukaan zat padat, h merupakan ketebalan lapisan difusi, C_s adalah kelarutan dari zat padat dan C adalah konsentrasi zat terlarut pada waktu t (Martin, 1993).

Uji disolusi tipe dayung adalah alat uji disolusi tipe 2 yang terdiri dari wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan yang bersifat inert, sebuah penggerak berbentuk dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap (Departemen Kesehatan RI., 2014).

Ketersediaan obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh laju disolusi dan faktor – faktor yang mempengaruhinya (Martin, 1993). Faktor – faktor yang dapat mempengaruhi disolusi adalah sebagai berikut :

1. Ukuran partikel

Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaannya akan semakin besar sehingga kontak dengan pelarut akan sering terjadi maka laju disolusi akan meningkat.

2. Viskositas pelarut

Pelarut yang memiliki viskositas tinggi menyebabkan laju difusi molekul yang terlarut dari permukaan partikel rendah sehingga menghasilkan laju disolusi yang lambat.

3. Temperatur

Molekul yang terlarut dapat ditingkatkan dengan peningkatan temperatur. Selain itu temperatur juga dapat menurunkan viskositas pelarut yang akan mempercepat proses difusi sehingga menyebabkan laju disolusi meningkat.

4. Kelarutan zat aktif

Kelarutan bahan aktif obat dalam air merupakan faktor utama dalam menentukan laju disolusi. Bahan aktif obat dengan kelarutan dalam air rendah akan menghasilkan laju disolusi yang lambat (Martin, 1993).

2.8 Karakterisasi Kokristal

2.8.1 *Differential Scanning Calorimetri (DSC)*

Differential Scanning Calorimetri (DSC) merupakan salah satu metode karakterisasi fisik untuk mengetahui sifat termal dari kokristal. DSC juga digunakan untuk mengukur serapan energi panas dari sampel akibat adanya kenaikan atau penurunan temperatur yang terkendali. Selain itu, DSC juga dapat digunakan untuk menentukan suhu transisi termal seperti titik lebur dalam sampel larutan, padatan, maupun fase campuran (Cooper, 1994). Rentang suhu yang terdapat pada DSC adalah 30 – 300 °C dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit. Dalam DSC, adanya perbedaan temperatur pada fase transisi dapat menunjukkan terbentuknya kokristal atau senyawa molekul baru (Gozali dkk., 2012). Selain itu, DSC juga dapat digunakan untuk mengetahui sifat bahan seperti kristalinitas, kemurnian, dan stabilitas panas (Kotak dkk., 2015),

2.8.2 *Scanning Electron Microscopy (SEM)*

Scanning Electron Microscopy (SEM) adalah metode untuk mengetahui morfologi atau permukaan bahan serta struktur dan ukuran dari bahan.

Karakterisasi kokristal menggunakan SEM bertujuan untuk melihat morfologi atau permukaan bahan yang berbentuk kristal dengan cara mengambil sedikit sampel yang diletakkan dalam *specimen holder* pada *double sticky tape* diameter 8 mm (Si, 2018).

Hasil karakterisasi sampel menggunakan SEM adalah berupa gambar morfologi atau permukaan sampel yang terbentuk dari penerimaan *signal* dari tembakan berkas elektron dan adanya interaksi antar spesimen berupa interaksi elastis atau pembelokan penghamburan sinar elektron yang masuk ke dalam inti atom. Sedangkan interaksi inelastis adalah penghamburan sinar elektron yang masuk ke dalam inti atom dan menghasilkan berkas elektron primer (Zhou dkk., 2007). SEM digunakan untuk karakterisasi sampel kokristal karena memiliki perbesaran > 100.000 kali serta kedalaman pengamatan permukaan hingga 100 kali yang lebih besar dari mikroskop cahaya (Zhou dkk., 2007).

2.8.3 Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Powder X-Ray Diffraction (PXRD) merupakan karakterisasi yang paling spesifik untuk mengetahui adanya bentuk kristal atau struktur kristalografi dari sampel kokristal yang telah dibuat. PXRD digunakan untuk karakterisasi kristalin dan semikristalin dari bahan padat, dimana jika suatu bahan mengandung struktur kristal atau terbentuk fase kristalin baru ketika dikarakterisasi menggunakan PXRD akan menghasilkan puncak yang spesifik yang berbeda dengan campuran fisik maupun bahan pembentuknya (Si, 2018).

2.8.4 Fourier Transform Infrared (FTIR)

Fourier Transform Infrared (FTIR) adalah salah satu alat untuk mengidentifikasi sampel yang tidak diketahui untuk menentukan kualitas sampel dan menentukan komponen dalam campuran sampel (Medarević dkk., 2016). FTIR bekerja dengan cara absorpsi spektra infra merah karena adanya perubahan energi getaran atau vibrasi serta adanya perubahan energi rotasi (Kar, 2005). FTIR digunakan untuk karakterisasi adanya pembentukan kokristal karena terdapat interaksi ikatan hidrogen baru yang terbentuk antara bahan aktif obat dan koformer yang ditandai dengan adanya perubahan bentuk spektra serapan (Erlianti

dkk., 2015). Spektra infra merah yang digunakan dilihat dari dua daerah utama yaitu pada daerah gugus fungsi dengan bilangan gelombang $4000 - 1300 \text{ cm}^{-1}$. Daerah yang kedua adalah daerah sidik jari pada bilangan gelombang $1300 - 400 \text{ cm}^{-1}$ (Issa dkk., 2011).



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah suatu penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian yang dilakukan adalah: 1. Preparasi kokristal atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat menggunakan metode *co-grinding*; 2. Karakterisasi kokristal dengan PXRD, DSC, FTIR, dan SEM; 3. Pengujian kelarutan dan disolusi; dan 4. Analisis data.

3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah atorvastatin kalsium *grade* farmasi (Kadar 99%) dan asam dipikolinat *grade* sintesis (Kadar 99%) masing-masing diperoleh dari PT Pfizer, Irlandia dan Sigma Aldrich (Darmstadt, Jerman), Air suling dari CV Makmur Sejati (Jember, Indonesia).

3.3 Alat penelitian

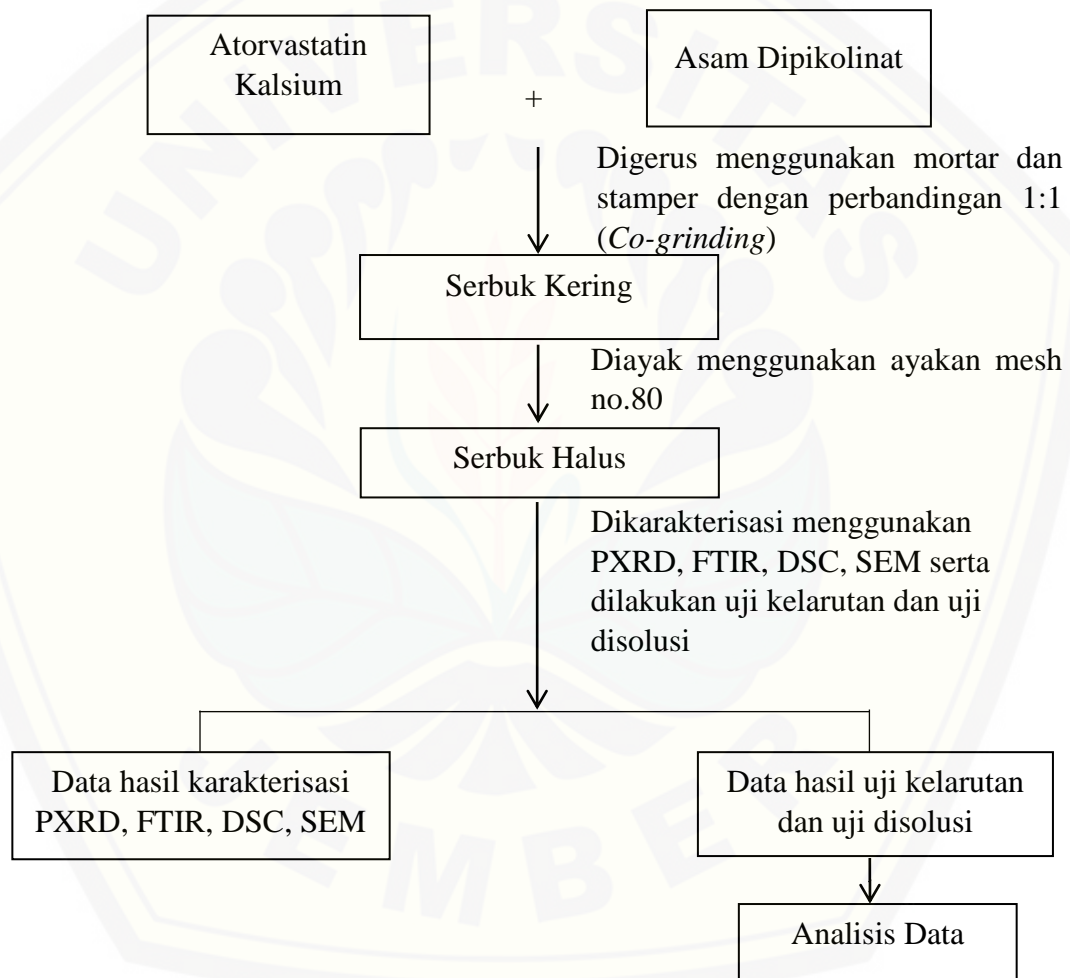
Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Precisa ES 225SM-DR), *Spectrophotometer UV-VIS* (Thermo Scientific Genesys), *Differential Scanning Calorimeter* (Thermo plus EVO DSC 8230), *Powder X-Ray Diffractometer* (Panalytical Xpert Pro PW3373/00), *Fourier Transform Infrared Spectrophotometer* (Bruker FTIR Alpha II), *Scanning Electron Microscope* (Hitachi TM 3000), alat uji disolusi (Logan UDT 804), *orbital shaker*, *vortex mixer* perangkat lunak *ChemDraw* Ultra 12.0 dan perangkat lunak SPSS 22.0 for windows.

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember. Waktu penelitian dilakukan pada bulan September 2019 – Januari 2020.

3.5 Alur Penelitian

Berikut alur penelitian yang akan dilakukan:



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Preparasi Kokristal Atorvastatin kalsium dengan Metode *Co-grinding*

Preparasi kokristal dilakukan menggunakan metode *Co-grinding* dengan perbandingan molar atorvastatin kalsium dan asam dipikolinat yaitu 1:1. Diletakkan asam dipikolinat dalam mortar kemudian ditambahkan sedikit demi sedikit atorvastatin kalsium ke dalam mortar kemudian digerus hingga homogen. Hasil campuran homogen tersebut dikumpulkan, disimpan dalam desikator, dilakukan uji kelarutan, uji disolusi dan dikarakterisasi dengan PXRD, SEM, FTIR dan DSC (Mustapa dkk., 2012).

3.6.2 Karakterisasi Kokristal

a) Karakterisasi Kokristal dengan PXRD

Karakterisasi kokristal atorvastatin-asam dipikolinat dengan metode PXRD (*Powder X-Ray Diffraction*) menggunakan Panalytical Xpert Pro PW3373/00 dan sumber radiasi Cu K α 1 ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$). Karakterisasi dengan PXRD dapat digunakan untuk menentukan struktur kisi kristal yang diperoleh melalui difraktogram. 10 mg sampel diratakan menggunakan spatula diletakkan dalam rongga *sample holder X-ray diffraction* kemudian diberi tegangan sebesar 40 kV dan arus tegangan 30 mA serta kecepatan memindai $2\theta = 10^\circ / \text{menit}$ (dalam rentang 2θ pada $5-50^\circ / \text{menit}$).

b) Karakterisasi Kokristal dengan DSC

Karakterisasi kokristal atorvastatin-asam dipikolinat dengan DSC menggunakan Thermo plus EVO DSC 8230. Sampel 2 mg ditutup rapat dengan aluminium, diletakkan dalam ruang sampel DSC kemudian dijalankan alat dengan suhu $30 - 300^\circ \text{C}$, laju panas 10°C dengan dialiri gas nitrogen kering kecepatan $50 \text{ mL} / \text{menit}$.

c) Karakterisasi Kokristal dengan FTIR

Diuji 5 mg sampel kokristal atorvastatin-asam dipikolinat yang diletakkan pada papan sampel (Bruker FTIR Alpha II) dengan rentang bilangan gelombang

600-4000 cm^{-1} untuk mengetahui gugus fungsi serta interaksi antara molekul atorvastatin dan asam dipikolinat menggunakan metode FTIR.

d) Karakterisasi Kokristal dengan SEM

Karakterisasi kokristal atorvastatin-asam dipikolinat dengan SEM (Hitachi TM3000) untuk mengetahui ukuran dan topografi kokristal secara mikroskopis dengan perbesaran yang sesuai sebesar 2.000x. Sejumlah sampel diletakkan dalam *specimen tub* yang telah diberi perekat dan disalut platina selama 20 detik dengan ion sputter Hitachi E-1045 dimasukkan ke dalam *holder base* SEM dilakukan perbesaran 2.000x dengan tegangan sebesar 15 kV dan arus pemeriksaan 12 mA.

3.6.3 Pengujian Kelarutan

a) Penentuan Panjang Gelombang

Atorvastatin kalsium ditimbang 10 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan air suling 30 mL, lalu diaduk dengan *magnetic stirrer* selama ± 30 menit dengan suhu 25 °C hingga atorvastatin kalsium larut. Kemudian ditambah dengan air suling hingga tepat tanda 100 mL. Larutan atorvastatin kalsium (100 ppm) kemudian diencerkan menjadi 25 ppm. Asam dipikolinat ditimbang 10 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan air suling hingga tepat tanda sehingga didapatkan larutan asam dipikolinat 100 ppm lalu diencerkan menjadi 25 ppm. Larutan atorvastatin kalsium 25 ppm dan larutan asam dipikolinat 25 ppm dilakukan *scanning* pada panjang gelombang 200-400 nm, dan dilakukan *overlay* untuk memilih panjang gelombang yang asam dipikolinat tidak memberikan serapan.

b) Pembuatan Kurva Baku

Kadar atorvastatin kalsium dapat ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Atorvastatin kalsium sebanyak 10 mg diletakkan dalam gelas beker, dilarutkan dalam 60 mL air suling lalu diletakkan diatas *hot plate* suhu 25 °C dan diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 5 menit. Larutan atorvastatin kalsium diletakkan dalam labu ukur 100 mL kemudian ditambahkan pelarut sampai tanda dan dikocok sampai semua atorvastatin kalsium larut.

Larutan baku induk atorvastatin kalsium dengan konsentrasi 100 ppm diencerkan sehingga didapatkan larutan baku kerja dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, dan 30 ppm. Pengukuran serapan larutan baku kerja dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang asam dipikolinat tidak memberikan serapan. *Plotting* konsentrasi atorvastatin kalsium dilakukan terhadap serapan masing - masing larutan baku kerja untuk mendapatkan data kurva baku.

c) Pengujian Kelarutan

Dilakukan uji kelarutan pada kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dengan metode pengocokan. Sampel berlebih dimasukkan ke dalam Erlenmeyer 100 mL dan ditambahkan air suling sejumlah 50 mL kemudian di tutup rapat dengan aluminium foil. Pengocokan Erlenmeyer dilakukan pada suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kecepatan 150–160 rpm selama 6–8 jam menggunakan *orbital shaker*. Kemudian dilakukan penyaringan supernatan menggunakan membrane filter nitrat $0,45\ \mu\text{m}$ dan ditentukan kadarnya menggunakan *Spectrophotometer* UV-Vis.

3.6.4 Pengujian Disolusi

a) Penetapan Kadar

Uji penetapan kadar sampel kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dilakukan dengan sampel sebanyak 10 mg yang dilarutkan dalam 200 mL air suling dengan *beaker glass*. Sampel diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 1 jam hingga larut. Kemudian sampel dimasukkan ke dalam labu ukur 250 mL dan ditambahkan air sling hingga tanda batas. Sampel diukur serapannya dengan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan. Nilai serapan yang telah didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi linier untuk mengetahui kadar atorvastatin kalsium murni dalam kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat.

b) Pengujian Disolusi

Uji disolusi kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dilakukan dengan alat uji disolusi tipe dayung dengan media air suling (900 mL, $37\pm 0,5\ ^{\circ}\text{C}$) dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Sampel kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat sejumlah 20 mg dilakukan uji disolusi dengan pengambilan

sampling 5 mL setiap 10 menit selama 60 menit. Setelah pengambilan sampel, dilakukan penambahan 5 mL air suling yang baru. Sampel yang telah didapatkan kemudian diukur serapannya menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang yang telah ditentukan.

3.6.5 Analisis Data

a) Karakterisasi kokristal dengan PXRD

Kokristal yang terbentuk ditunjukkan melalui penetapan pola difraktogram berupa puncak – puncak spesifik yang menggambarkan struktur kisi kristal. Puncak spesifik yang dihasilkan dapat digunakan untuk mengidentifikasi terbentuknya struktur kristal baru berdasarkan perbandingan kesamaan/perbedaan kristalografi tiap sampel (Halim dkk., 2013).

b) Karakterisasi kokristal dengan DSC

Analisis sampel kokristal dengan DSC menghasilkan puncak endotermik yang menunjukkan titik lebur dan entalpi peleburan. Data titik lebur dan entalpi peleburan yang dihasilkan oleh sampel berbeda dengan titik lebur dan entalpi peleburan bahan awal (Halim dkk., 2013).

c) Karakterisasi kokristal dengan FTIR

Sampel kokristal yang diuji dengan FTIR akan mengidentifikasi adanya gugus fungsi dan interaksi intermolekuler antara atorvastatin kalsium dan asam dipikolinat. Sampel kokristal akan menghasilkan pergeseran frekuensi serapan pada FTIR dalam kurva transmitan dengan bilangan gelombang (Halim dkk., 2013).

d) Karakterisasi kokristal dengan SEM

Sampel kokristal yang diamati dengan SEM akan menunjukkan hasil topografi permukaan dan morfologi (bentuk dan ukuran) partikel yang berbeda dengan komponen awal (Halim dkk., 2013).

e) Pengujian kelarutan

Pengujian kelarutan pada sampel kokristal dilakukan untuk mengetahui perbedaan kelarutan kokristal dengan komponen awal yang menunjukkan adanya

peningkatan kelarutan pada sampel kokristal serta dilihat dari data serapan dan dihitung konsentrasinya (Halim dkk., 2013).

f) Pengujian Disolusi

Sampel kokristal yang diuji disolusi akan menghasilkan data profil disolusi dari kokristal yaitu nilai *area under curve* (AUC) dan efisiensi disolusi sampel untuk mengetahui sifat disolusi dari masing-masing sampel (Halim dkk., 2013).

g) Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan hasil dari perlakuan pada sampel terhadap respon uji kelarutan dan uji disolusi. Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS 22.0 *for windows*. Sampel data diuji secara statistik terlebih dahulu dengan *Shapiro-Wilk* untuk menganalisis distribusi data normal atau tidak normal. Jika sampel data yang diuji memiliki nilai signifikansi $p > 0,05$ dapat dinyatakan bahwa distribusi data normal. Selanjutnya, dianalisis menggunakan *T-Independent test* dimana jika didapatkan nilai $p < 0,05$ berbeda secara signifikan dan $p > 0,05$ tidak berbeda secara signifikan.

BAB 5. KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Terbentuk kokristal sistem biner atorvastatin kalsium dan koformer asam dipikolinat menggunakan metode *Co-Grinding* yang ditandai melalui hasil karakterisasi PXRD yaitu munculnya puncak-puncak difraktogram baru pada posisi $2\theta^\circ$ yang berbeda dengan bahan awal. Selain itu karakterisasi melalui DSC yaitu terbentuk puncak tajam dengan data titik lebur dan entalpi peleburan yang berbeda dari bahan awal. Karakterisasi melalui FTIR menunjukkan adanya interaksi intermolekuler yang terjadi antara gugus donor N-H atorvastatin kalsium dengan gugus akseptor C=O koformer asam dipikolinat serta gugus akseptor C=O atorvastatin kalsium dengan gugus donor -OH koformer asam dipikolinat melalui ikatan hidrogen. Serta karakterisasi dengan SEM yang menunjukkan topografi permukaan dan morfologi yang berbeda dengan bahan awal.
2. Pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat yang dipreparasi dengan metode *Co-Grinding* dapat meningkatkan sifat kelarutan dan disolusi dari atorvastatin kalsium.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan:

1. Kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat menggunakan metode *co-grinding* diperlukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sampel kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dalam waktu tertentu.
2. Kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat diperlukan uji secara *in vivo* untuk mengetahui bioavailabilitasnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Aakeröy, C. B., M. E. Fasulo, dan J. Desper. 2007. Cocystal or salt: does it really matter? *Molecular Pharmaceutics*. 4(3):317–322.
- Abdou. 1989. *Dissolution, Bioavaibility, and Bioequivalence*. Dalam *Dissolution, Bioavaibility, and Bioequivalence*. 79(4): 33-38
- Aigner, Z., O. Berkesi, G. Farkas, dan P. Szabó-révész. 2012. dsc, x-ray and ftir studies of a gemfibrozil and dimethyl-cyclodextrin inclusion complex produced by co-grinding. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 57:62–67.
- Alatas, F., S. N. Soewandhi, dan L. Sasongko. 2014. Kelarutan dan stabilitas kimia kompleks didanosin dengan nikotinamid atau l-arginin. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. 15(2):94–102.
- Arunkumar, N., M. Deecaraman, C. Rani, K. Mohanraj, dan K. Venkateskumar. 2009. Preparation and solid state characterization of atorvastatin calcium nanosuspensions for enhanced solubility and dissolution. *International Journal of PharmTech Research*. 1(4):1725–1730.
- Blaine Templar, S. 2015. Solubility and Dissolution. *Physical Pharmacy*. 4(2):46-48
- Brittain, H. G. 2008. Solubility methods for the characterization of new crystal forms. *Drugs Pharm Sci*. 15(2):94–102.
- Chandramouli, Y., R. Gandhimathi, B. Rubia, A. Vikram, B. Mahitha, dan S. M. Imroz. 2012. Review on cocystal as an approach with newer implications in pharmaceutical field. *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis*. 2(6):3-6
- Cooper, A., Glasgow U. 1994. *Differential scanning calorimetry*. Dalam *Methods in Molecular Biology*. 22(3):125–136.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Direktorat Jendral POM : Jakarta. 2014.

- Dunitz, J. D. dan A. Gavezzotti. 2012. Supramolecular synthons: validation and ranking of intermolecular interaction energies. *Crystal Growth and Design*. 12(12):5873–5877.
- Erlianti, R., F. Darusman, dan D. Herawati. 2015. Praperlakuan bahan baku glimepirid melalui metode kokristalisasi untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba 2015*.3(5):7-11
- Fajri, M. Al, F. Darusman, dan A. P. Putri. 2015. Karakterisasi Berbagai Kristal Glimepirid Sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*. 545–552.
- FDA. 2006. Atorvastatin Calcium Tablets. *Liver*. 7040(6):2
- Gao, H., Q. Wang, X. Ke, J. Liu, G. Hao, L. Xiao, T. Chen, W. Jiang, dan Q. Liu. 2017. Preparation and characterization of an ultrafine hmx/nq co-crystal by vacuum freeze drying method. *RSC Advances*. 7(73):46229–46235.
- Gozali, D., H. H. Bahti, dan S. N. Soewandhi. 2012. Pembentukan kokristal antara kalsium atorvastatin dengan isonikotinamid dan karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. 1(4):103-110
- Halim, A., S. Hamdeni, dan E. Zaini. 2013. *Enhanced dissolution rate of trimethoprim by co-grinding technique with polyvinylpyrrolidone k-30 polymer*. 11(1):1–6.
- 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.
- Issa, Y. M., S. I. M. Zayed, dan I. H. I. Habib. 2011. Simultaneous determination of ibuprofen and paracetamol using derivatives of the ratio spectra method. *Arabian Journal of Chemistry*. 4(3):259–263.
- Jadhav, N. R., R. S. Kamar, dan S. J. Nadaf. 2014. Dual wavelength spectrophotometric method for simultaneous estimation of atorvastatin

calcium and felodipine from tablet dosage form. *Advances in Chemistry*. 1–6.

Kar, Ashutosh. 2005. *Pharmaceutical Drug Analysis*. India: Faculty of Pharmaceutical Sciences Guru Jambheshwar University. Dalam *Pharmaceutical Drug Analysis*

Karagianni, A., M. Malamataris, dan K. Kachrimanis. 2018. Pharmaceutical cocrystals: new solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics*. 10(1):1–30.

Kotak, U., V. Prajapati, H. Solanki, G. Jani, dan P. Jha. 2015. Co-crystallization technique - its rationale and recent progress. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(04):1484–1508.

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

Lin, H., G. Zhang, P. Hsu, dan S. Lin. 2013. A portable fiber-optic Raman analyzer for fast real-time screening and identifying cocrystal formation of drug-coformer via grinding process saccharin. *Microchemical Journal*. 110:15–20.

Lu, J. dan S. Rohani. 2009. Preparation and characterization of theophylline-nicotinamide cocrystal. *Organic Process Research and Development*. 13(6):1269–1275.

Martin, A., S. J., dan C. A. 1993. *Farmasi Fisik Edisi 3 Jilid III*. Universitas Indonesia Press. 8(3):11-15

Medarević, D. P., K. Kachrimanis, M. Mitrić, J. Djuriš, Z. Djurić, dan S. Ibrić. 2016. Dissolution rate enhancement and physicochemical characterization of carbamazepine-poloxamer solid dispersions. *Pharmaceutical Development and Technology*. 21(3):268–276.

Mirza, S., I. Miroshnyk, J. Heinamaki, dan J. Yliruusi. 2008. Co - crystals : an emerging approach for enhancing properties of pharmaceutical solids. *Dosis*. 24(02):90–96.

- Mustapa, D. R., F. 2012. Pengaruh Suhu Pembentukan kristal terhadap karakterisasi kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat. Universitas Indonesia Press. 16(1): 4-10.
- 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):45–67.
- Pawar, P. Y., A. R. Bhagat, S. R. Lokhande, dan A. A. Bankar. 2013. Simultaneous estimation of atorvastatin calcium and aspirin in pure and capsule dosage form by using u.v. spectrophotometric method. *Der Pharma Chemica*. 5(3):98–103.
- Raghuram Reddy Kothur, Adepu S Swetha, N. P. B. 2012. An outline of crystal engineering of pharmaceutical co-crystals and application: a review. *International Journal of Pharmaceutical Research & Development*. 4(08):84–92.
- Rele, R. V., S. A. Sawant, dan S. S. Patil. 2013. Simultaneous spectrophotometric estimation of ofloxacin and ornidazole by area under curve method in combined dosage form. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 6(8):894–898.
- Robles, N. R., R. Ruiz-Calero, M. Coronado, J. M. Escola, dan E. Sánchez Casado. 1998. Treatment with pravastatin of dyslipidemia associated with diabetic nephropathy. *Anales de Medicina Interna*. 15(11):572–575.
- 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.
- Sarma, B., J. Chen, H. Y. Hsi, dan A. S. Myerson. 2011. Solid forms of pharmaceuticals: polymorphs, salts and cocrystals. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 28(2):315–322.
- Schultheiss, N. dan A. Newman. 2009. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Crystal Growth and Design*. 9(6):2950-2967
- Sekhon, B. S. 2014. Pharmaceutical co-crystals-a review. *RGHUS Journal Pharmaceutical Science*. 50(2):99–117.

- Sevukarajan, M., B. Thanuja, R. Sodianapalli, dan R. Nair. 2011. Synthesis and characterization of a pharmaceutical co-crystal:(aceclofenac:nicotinamide). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3(6):1288–1293.
- Sharma, A. dan C. P. Jain. 2011. Solid dispersion: a promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. *International Journal of Drug Delivery*. 1(2):149–170.
- 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.
- Shete, G., V. Puri, L. Kumar, dan A. K. Bansal. 2010. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. *AAPS PharmSciTech*. 11(2):598–609.
- Si, R. D. M. dan D. K. M.. 2018. Karakterisasi mikrostruktur material feroelektrik dengan variasi suhu annealing. *Jurnal Fisika Indonesia*. 21(1):21–23.
- Singh, B. N. dan K. H. Kim. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Informa Healthcare USA, Inc. 10.
- Stahly, G. P. 2007. Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. the Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals. *Crystal Growth and Design*, 7(6):1007-26
- Sultan, A., N. Ida, dan I. Ismail. 2019. Peningkatan kadar ketoprofen terdisolusi melalui pembentukan dispersi padat menggunakan polivinil alkohol (pva). *Jurnal Farmasi Galenika*. 5(1):43
- Thomas, V. H., S. Bhattachar, L. Hitchingham, P. Zocharski, M. Naath, N. Surendran, C. L. Stoner, dan A. El-Kattan. 2006. The road map to oral bioavailability: an industrial perspective. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2(4):591–608.
- Vaghela, P., H. M. Tank, dan P. Jalpa. 2014. Cocrystals : a novel approach to improve the physicochemical and mechanical properties. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 4(10)

- 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 and its cocrystal with 2-amino-5-nitropyridine. *American Chemical Science Journal*. 8(1):4-6
- Wicaksono, Y., B. Wisudyaningsih, 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.
- Yaghoubi, A., M. Ghojazadeh, S. Abolhasani, H. Alikhah, dan F. Khaki-Khatibi. 2015. Correlation of serum levels of vitronectin, malondialdehyde and hs-crp with disease severity in coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 7(3):113–117.
- Yang, C., X. Xu, J. Wang, dan Z. An. 2012. Use of the co-grinding method to enhance the dissolution behavior of a poorly water-soluble drug: generation of solvent-free drug-polymer solid dispersions. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 60(7):837–845.
- Zaini, E., A. Halim, S. N. Soewandhi, dan Dwi Setyawan. 2011. Peningkatan laju pelarutan trimetoprim melalui metode ko-kristalisasi dengan nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 11(1):5-9.
- 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

• Sertifikat Analisis Atorvastatin Kalsium



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

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 operation and review by employees and regulatory agencies. Distribution to third parties without prior permission is prohibited.

Sub: msk0017

Product Name: LXR0017

	Certificate of Analysis	Page 2 of 3
	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS LITTLE ISLAND CORK, IRELAND PHONE: 00-353-21-4522600 FAX: 00-353-21-4523696	Generated By: Brian Craig

Test Item	Limit	Result
Residual Solvents		
Methanol	Not more than 0.65%	NOT DETECTED %
Methyl t-Butyl Ether	Not more than 0.1%	<LOQ %
Water Content		
Water Content	Not less than 3.3% 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 Degree
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.

Doc: 4006429

Issued From: L10827

	Certificate of Analysis	Page 3 of 3
	PFIZER (IRELAND) PHARMACEUTICALS LITTLE ISLAND CORK, IRELAND PHONE: 00-353-21-4523600 FAX: 00-353-21-4523605	Generated By: Brian Craig

MARKET RESTRICTIONS: This material is restricted pending market approval.

COMMENTS: This material was manufactured via the Cyclopentyl process reference PCR 2007-Y1-0004R. The user must verify approval has been obtained for any drug product manufactured with this batch.

LOQ (%w/w with respect to sample concentration)

PD 138703-38A LOQ = 0.14%, PD 140086-38A LOQ = 0.08%

PD 138723-38A LOQ = 0.07%, PD 139884 LOQ = 0.05%

Individual Unspecified/Unknown Impurities LOQ = 0.05%

Methanol LOQ = 0.025%, Methyl t-Butyl Ether LOQ = 0.07%

PD 134299-38A LOQ = 0.15%

LOD (%w/w with respect to sample concentration)

Sodium = 0.17%

FTC-COA-Version 5, PCR 10-Y1-0195R

Disposition: APPROVED

Lot Dispositioned by: Brian Craig

This information 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.

Doc: 99064079

Doc: 99064079

- Sertifikat Analisis Asam Dipikolinat

SIGMA-ALDRICH3655 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA
Email USA: techserv@sigma.com Outside USA: eurtechserv@sigma.com**Certificate of Analysis**

Product Name: 2,6-Pyridinedicarboxylic acid
99 %

Product Number: P63808

Batch Number: BCCC7623

Brand: Aldrich

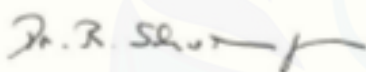
CAS Number: 489-83-2

Formula: C₇H₅NO₄

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 %)	≥ 99.5 %	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. Rainold Schweminger
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.

4.1 Hasil Perhitungan Penimbangan Sampel (1:1) dalam Preparasi Kokristal

- Atorvastatin Kalsium Trihidrat

BM atorvastatin kalsium = 1209,4 g/mol

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

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

- Asam Dipikolinat

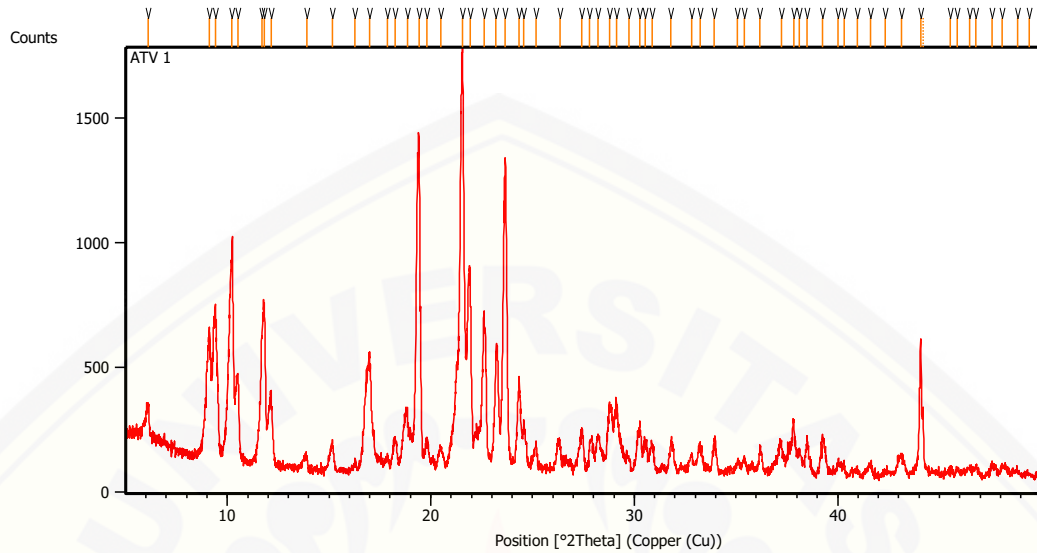
BM asam dipikolinat = 167,12 g/mol

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

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

4.2 Hasil Karakterisasi dengan PXRD

- Difraktogram Atorvastatin Kalsium

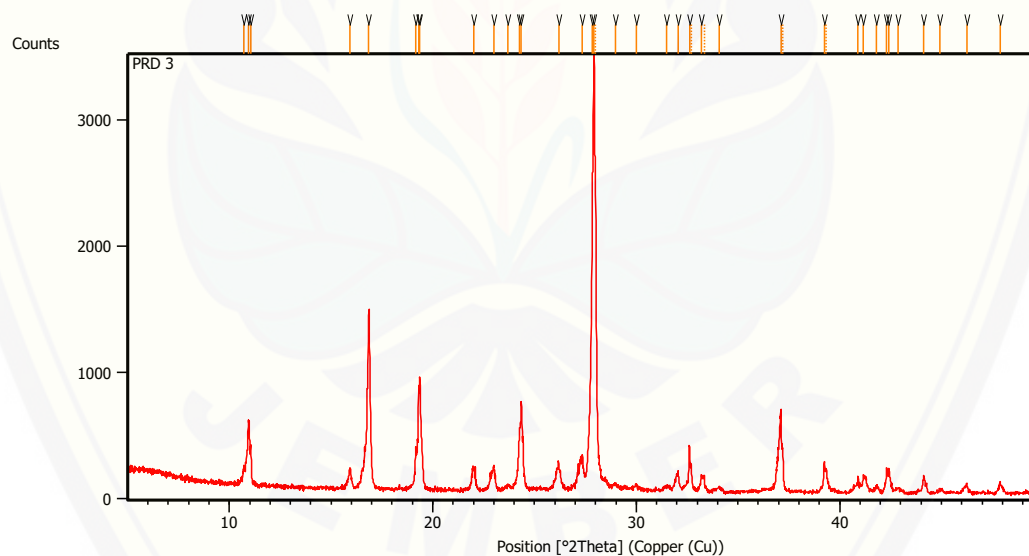


Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
6,1236	276,86	0,1260	14,43361	16,04
9,1133	583,62	0,0945	9,70408	33,80
9,4154	684,33	0,0787	9,39336	39,64
10,2311	924,32	0,0315	8,64620	53,54
10,5395	377,30	0,0945	8,39391	21,85
11,6927	554,49	0,0630	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

- Difraktogram Asam Dipikolinat

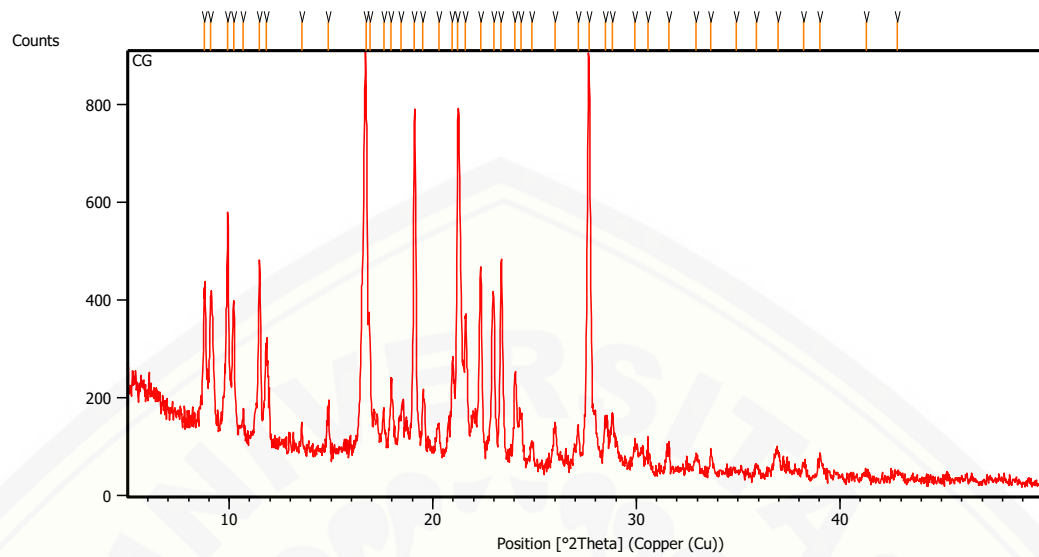


Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
10,7119	143,32	0,0472	8,25918	4,14
10,9294	477,81	0,0394	8,09531	13,80
11,0534	299,88	0,0236	8,00481	8,66

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

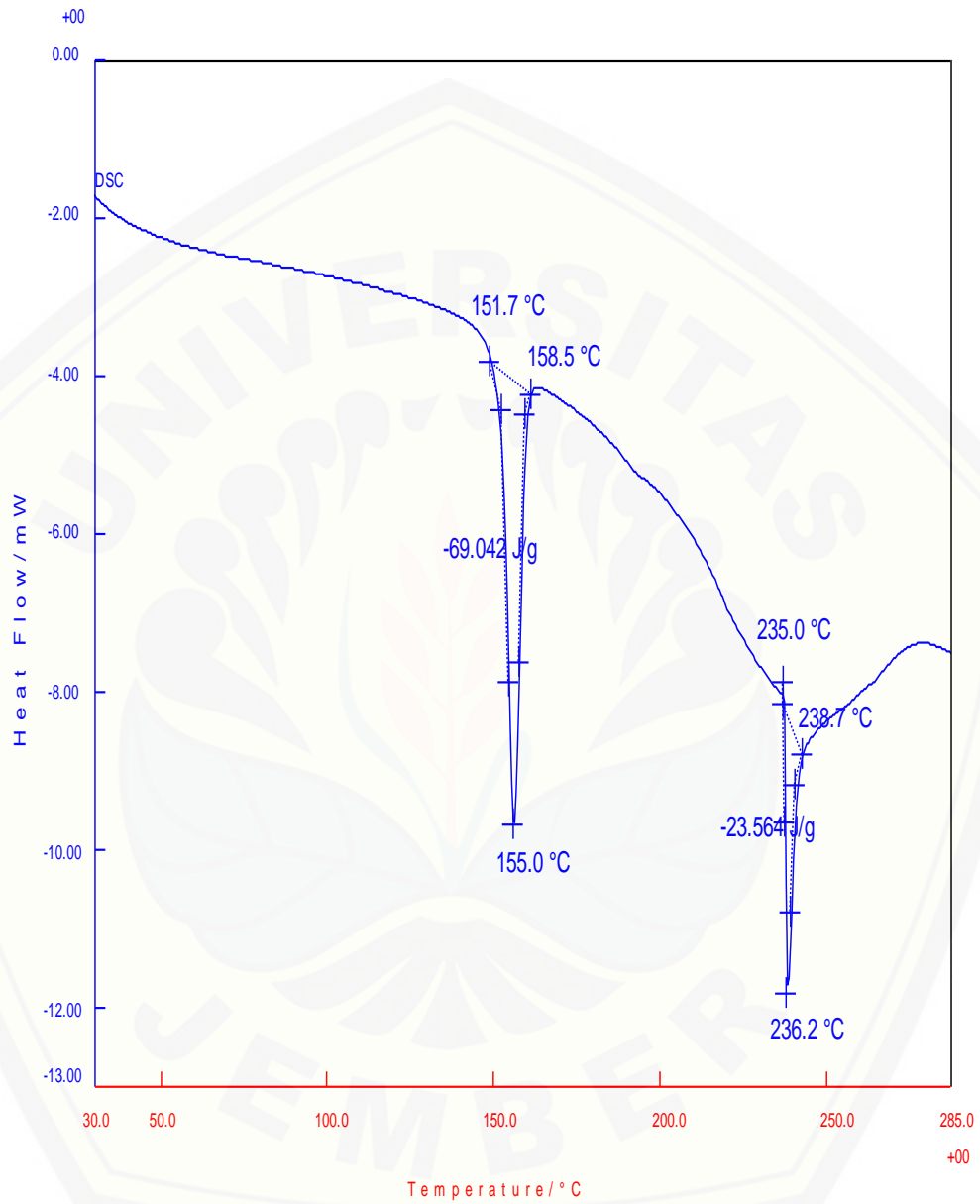
- Difraktogram Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat



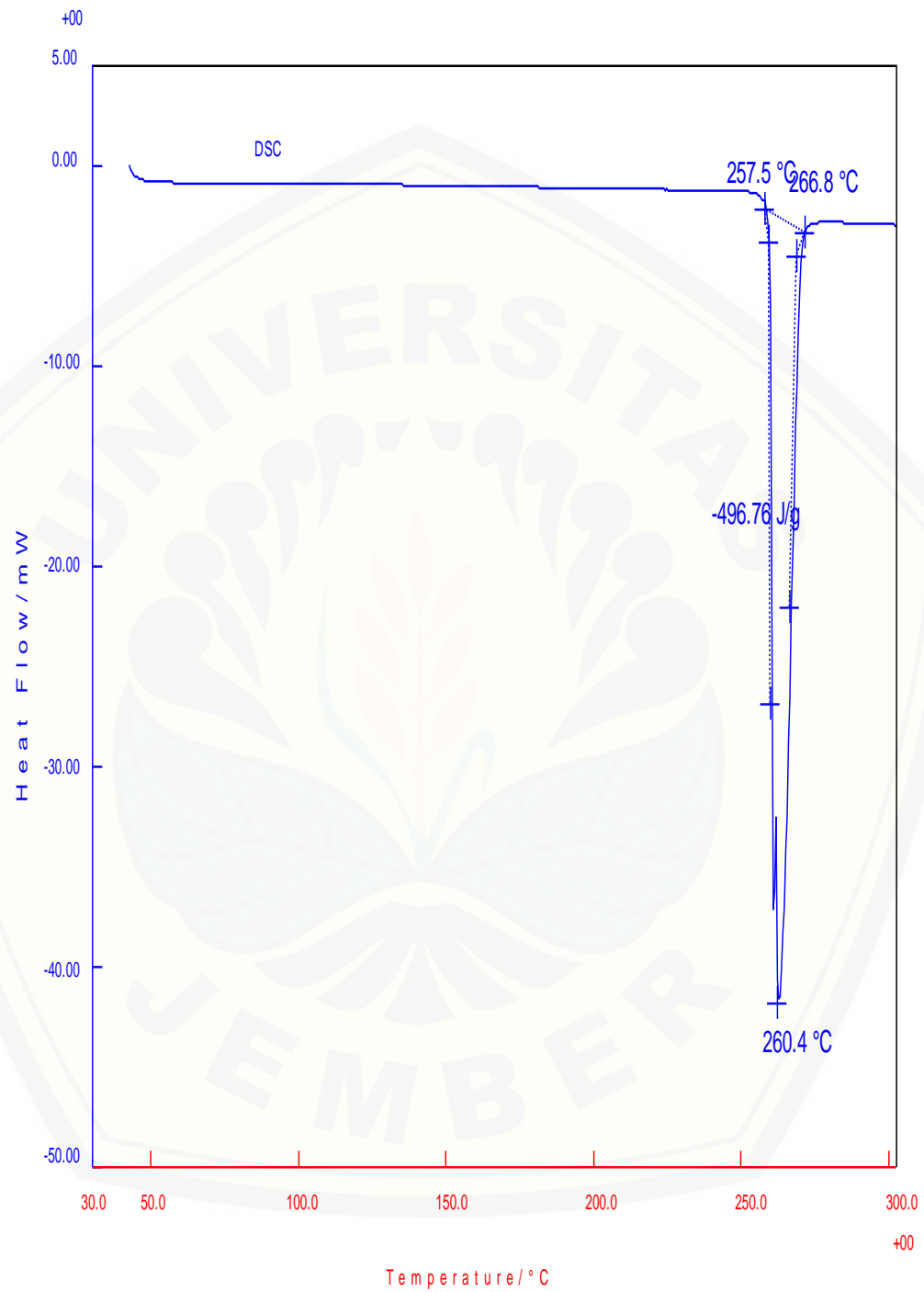
Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
8,7851	257,31	0,1004	10,06580	32,08
14,8713	85,58	0,1004	5,95721	10,67
16,9064	237,76	0,0669	5,24442	29,64
20,9612	202,24	0,0836	4,23820	25,22
21,2362	711,80	0,1506	4,18392	88,75
24,8852	42,43	0,1338	3,57808	5,29

4.3 Hasil Karakterisasi Kokristal dengan DSC

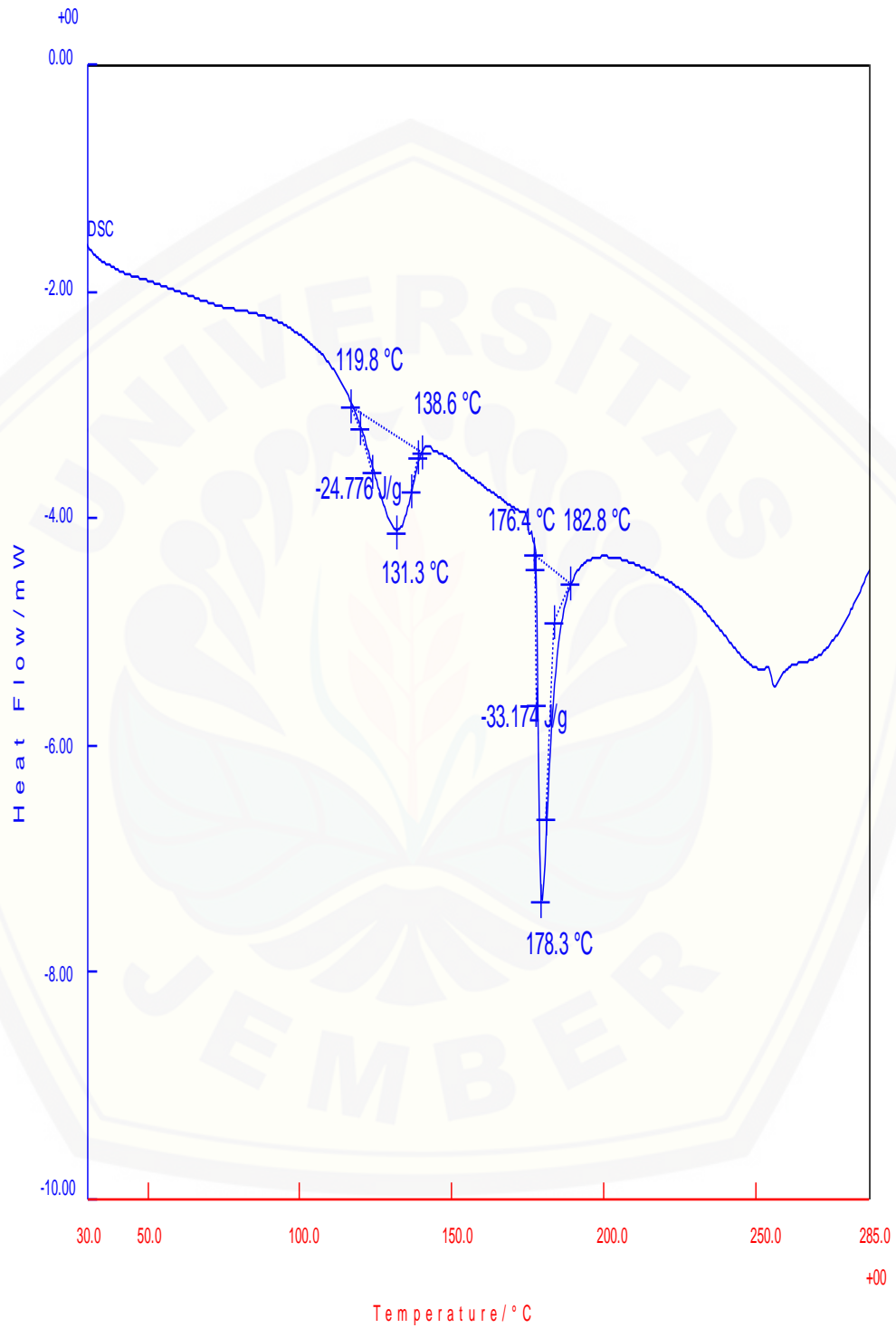
- Termogram Atorvastatin Kalsium



- Termogram Asam Dipikolinat

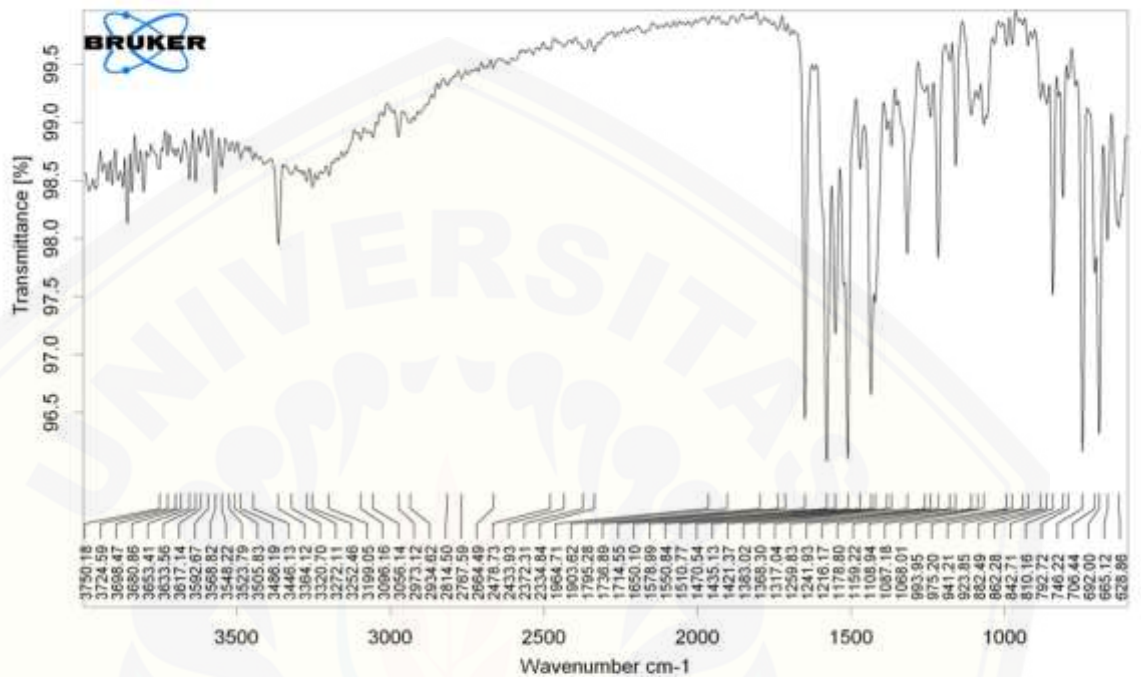


- Termogram Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat



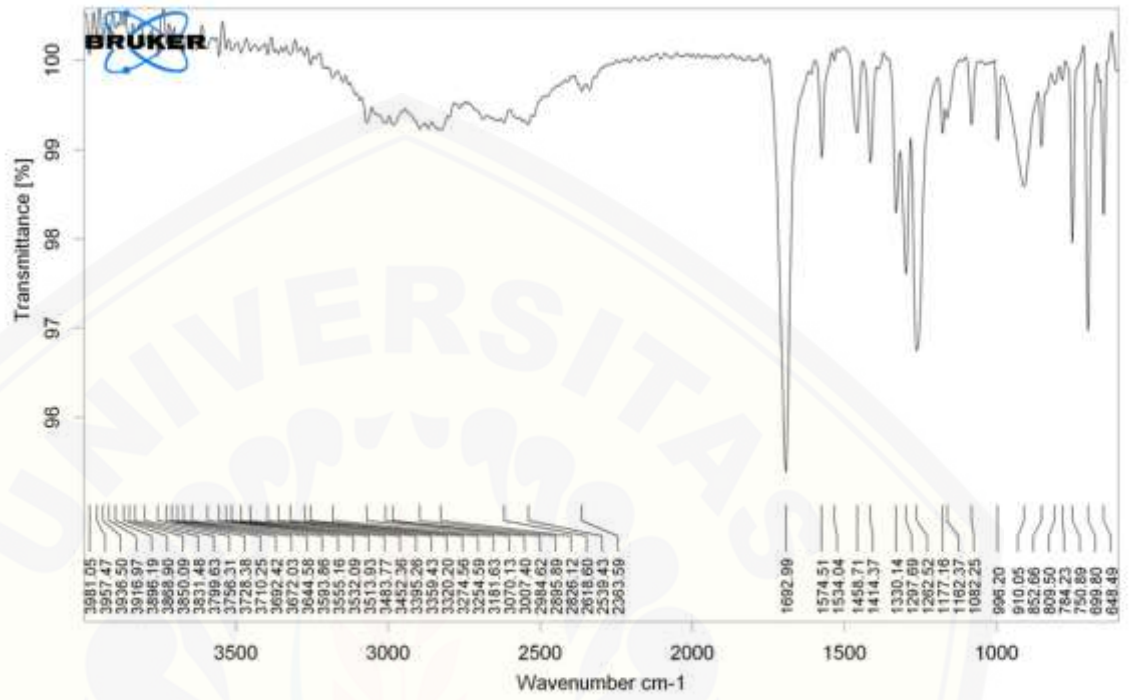
4.4 Hasil Karakterisasi dengan FTIR

- Atorvastatin Kalsium



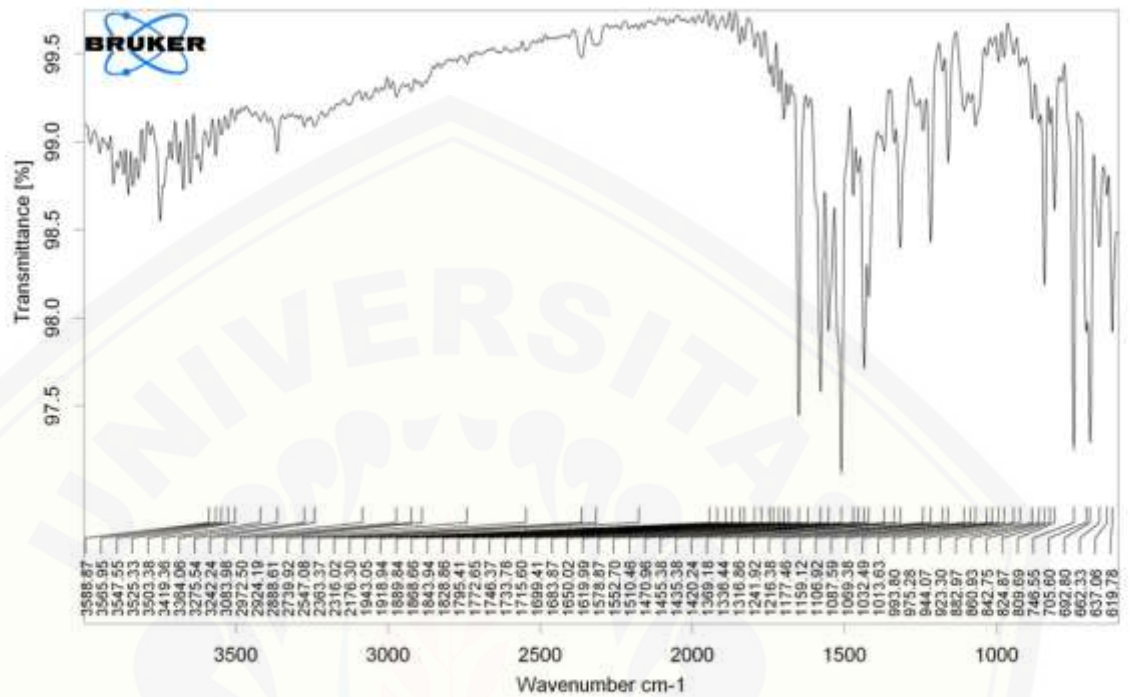
D:\Layanan Analisis\2019\P YUDI\ATV.2	ATV	Instrument type and / or accessory	10/23/2019
---------------------------------------	-----	------------------------------------	------------

- Asam Dipikolinat



D:\Layanan Analisis\2019\P YUDIPRIDIN.0	PIRIDIN	Instrument type and / or accessory	10/23/2019
---	---------	------------------------------------	------------

- Kokristal Atorvastatin Kalsium–Asam Dipikolinat



D:\Layanan Analisis\2020\CG.0	CG	Instrument type and / or accessory	1/27/2020
-------------------------------	----	------------------------------------	-----------

4.5 Perhitungan dan Data Hasil Scanning Panjang Gelombang

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

$$25 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{4} = \frac{x}{20} = 5 \text{ ml.}$$

Maka 5 ml larutan atorvastatin kalsium + 15 ml air suling

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

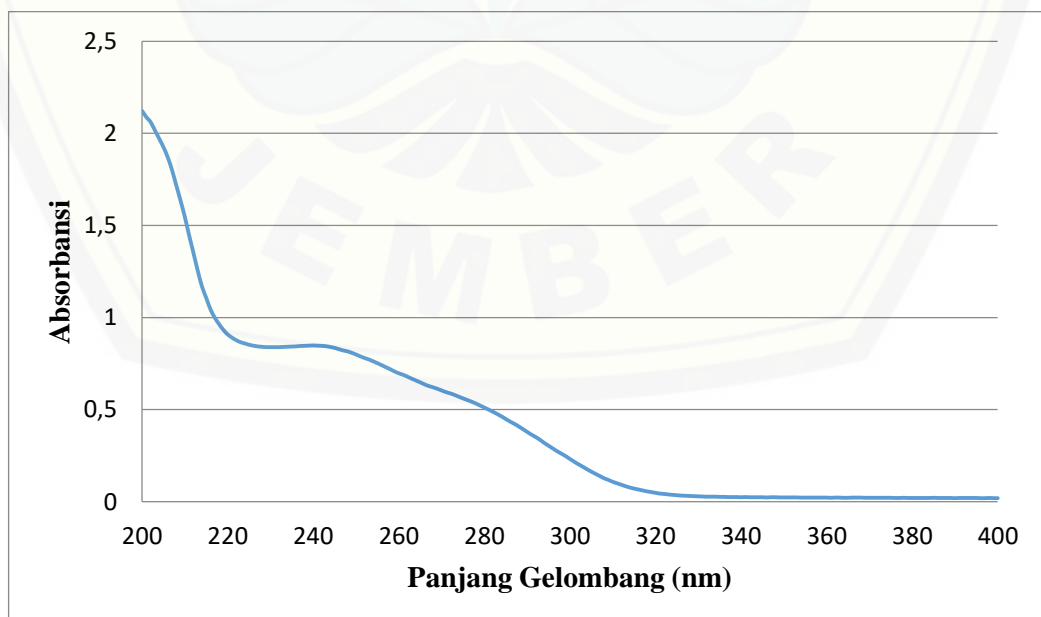
$$25 \text{ ppm} \rightarrow \frac{1}{4} = \frac{x}{20} = 5 \text{ ml.}$$

Maka 5 ml larutan asam maleat + 15 ml air suling

Tabel Serapan Atorvastatin Kalsium pada panjang gelombang 200-400 nm

$\Lambda(\text{nm})$	Abs	$\Lambda(\text{nm})$	Abs	$\Lambda(\text{nm})$	Abs	$\Lambda(\text{nm})$	Abs
200	2,122	226	0,847	252	0,78	278	0,533
201	2,088	227	0,843	253	0,772	279	0,522
202	2,061	228	0,841	254	0,762	280	0,511
203	2,016	229	0,839	255	0,752	281	0,5
204	1,971	230	0,839	256	0,741	282	0,488
205	1,925	231	0,839	257	0,73	283	0,476
206	1,87	232	0,839	258	0,719	284	0,463
207	1,801	233	0,84	259	0,707	285	0,449
208	1,717	234	0,841	260	0,697	286	0,435
209	1,634	235	0,842	261	0,689	287	0,423
210	1,546	236	0,843	262	0,679	288	0,409
211	1,446	237	0,845	263	0,668	289	0,394
212	1,352	238	0,846	264	0,658	290	0,379
213	1,255	239	0,847	265	0,648	291	0,364
214	1,169	240	0,848	266	0,637	292	0,351
215	1,106	241	0,847	267	0,628	293	0,336
216	1,044	242	0,846	268	0,621	294	0,319
217	0,999	243	0,844	269	0,613	295	0,304
218	0,964	244	0,84	270	0,604	296	0,289
219	0,933	245	0,835	271	0,595	297	0,274
220	0,908	246	0,828	272	0,588	298	0,261
221	0,891	247	0,821	273	0,58	299	0,247
222	0,877	248	0,816	274	0,57	300	0,232
223	0,866	249	0,808	275	0,561	301	0,217
224	0,859	250	0,799	276	0,552	302	0,203
225	0,852	251	0,789	277	0,543	303	0,19
304	0,176	330	0,029	356	0,022	382	0,02
305	0,163	331	0,028	357	0,022	383	0,02

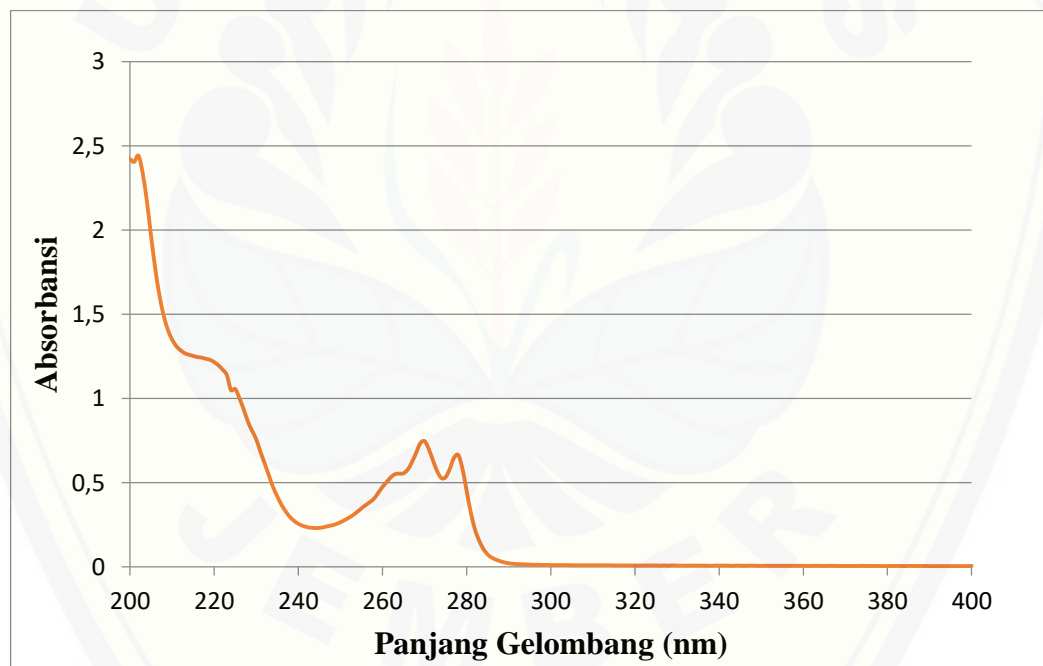
306	0,151	332	0,027	358	0,022	384	0,02
307	0,139	333	0,027	359	0,022	385	0,021
308	0,127	334	0,027	360	0,022	386	0,02
309	0,118	335	0,026	361	0,021	387	0,02
310	0,108	336	0,026	362	0,022	388	0,02
311	0,1	337	0,025	363	0,022	389	0,02
312	0,092	338	0,025	364	0,021	390	0,019
313	0,084	339	0,025	365	0,021	391	0,02
314	0,077	340	0,024	366	0,022	392	0,02
315	0,071	341	0,025	367	0,022	393	0,02
316	0,066	342	0,024	368	0,022	394	0,02
317	0,061	343	0,024	369	0,021	395	0,02
318	0,056	344	0,024	370	0,021	396	0,019
319	0,052	345	0,024	371	0,021	397	0,019
320	0,048	346	0,023	372	0,021	398	0,02
321	0,044	347	0,024	373	0,021	399	0,019
322	0,042	348	0,024	374	0,021	400	0,019
323	0,039	349	0,023	375	0,021		
324	0,037	350	0,023	376	0,02		
325	0,035	351	0,023	377	0,02		
326	0,033	352	0,023	378	0,021		
327	0,032	353	0,023	379	0,02		
328	0,031	354	0,022	380	0,02		
329	0,03	355	0,022	381	0,02		



Tabel Serapan Asam Dipikolinat pada Panjang Gelombang 200-400 nm

Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs
200	2,421	239	0,274	278	0,665	317	0,009
201	2,405	240	0,256	279	0,584	318	0,009
202	2,442	241	0,245	280	0,452	319	0,009
203	2,34	242	0,237	281	0,322	320	0,009
204	2,174	243	0,233	282	0,221	321	0,008
205	1,967	244	0,231	283	0,155	322	0,009
206	1,772	245	0,232	284	0,106	323	0,009
207	1,612	246	0,236	285	0,074	324	0,009
208	1,493	247	0,242	286	0,055	325	0,009
209	1,408	248	0,247	287	0,043	326	0,008
210	1,35	249	0,255	288	0,034	327	0,009
211	1,311	250	0,265	289	0,027	328	0,008
212	1,287	251	0,278	290	0,022	329	0,009
213	1,269	252	0,292	291	0,019	330	0,008
214	1,26	253	0,308	292	0,017	331	0,008
215	1,253	254	0,327	293	0,016	332	0,008
216	1,246	255	0,348	294	0,015	333	0,008
217	1,243	256	0,367	295	0,014	334	0,008
218	1,236	257	0,385	296	0,013	335	0,008
219	1,23	258	0,406	297	0,013	336	0,008
220	1,216	259	0,44	298	0,012	337	0,008
221	1,198	260	0,475	299	0,012	338	0,007
222	1,172	261	0,504	300	0,011	339	0,008
223	1,14	262	0,533	301	0,011	340	0,008
224	1,05	263	0,551	302	0,011	341	0,008
225	1,057	264	0,554	303	0,011	342	0,008
226	1,002	265	0,556	304	0,011	343	0,007
227	0,937	266	0,578	305	0,01	344	0,008
228	0,864	267	0,622	306	0,01	345	0,008
229	0,809	268	0,678	307	0,01	346	0,007
230	0,758	269	0,735	308	0,01	347	0,008
231	0,684	270	0,747	309	0,01	348	0,008
232	0,614	271	0,7	310	0,01	349	0,007
233	0,544	272	0,633	311	0,01	350	0,007
234	0,474	273	0,568	312	0,01	351	0,007
235	0,419	274	0,528	313	0,01	352	0,007
236	0,369	275	0,533	314	0,01	353	0,007
237	0,33	276	0,583	315	0,009	354	0,007
238	0,297	277	0,648	316	0,009	355	0,007

356	0,003	371	0,006	386	0,006
357	0,007	372	0,006	387	0,006
358	0,007	373	0,006	388	0,006
359	0,007	374	0,007	389	0,006
360	0,007	375	0,006	390	0,005
361	0,006	376	0,006	391	0,005
362	0,007	377	0,006	392	0,005
363	0,007	378	0,006	393	0,005
364	0,007	379	0,005	394	0,005
365	0,006	380	0,006	395	0,005
366	0,007	381	0,006	396	0,005
367	0,007	382	0,006	397	0,005
368	0,006	383	0,006	398	0,005
369	0,006	384	0,005	399	0,005
370	0,006	385	0,006	400	0,006



4.6 Hasil Pengukuran Serapan Kurva Baku Atorvastatin Kalsium dalam Air Suling

4.6.1 Penimbangan dan Perhitungan Pembuatan Kurva Baku Atorvastatin Kalsium dalam Air Suling

Ditimbang 10,4 mg atorvastatin kalsium, dilarutkan dengan air suling 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:

$$10 \text{ ppm} \times 1,04 = 10,4 \text{ ppm}$$

$$15 \text{ ppm} \times 1,04 = 15,6 \text{ ppm}$$

$$20 \text{ ppm} \times 1,04 = 20,8 \text{ ppm}$$

$$25 \text{ ppm} \times 1,04 = 26 \text{ ppm}$$

$$30 \text{ ppm} \times 1,04 = 31,2 \text{ ppm}$$

$$35 \text{ ppm} \times 1,04 = 36,4 \text{ ppm}$$

$$40 \text{ ppm} \times 1,04 = 41,6 \text{ ppm}$$

Konsentrasi (PPM)	Absorbansi
10,4	0,099
15,6	0,143
20,8	0,184
26	0,238
31,2	0,282
36,4	0,329
41,6	0,375

4.7 Hasil Uji Kelarutan

No	Sampel	Penimbangan	Serapan	C (10x) (ppm)	C (ppm)	Rata-rata ± SD
1	Atorvastatin Kalsium	20,1 mg	0,115	12,543	125,43	127,63 ppm ± 7,52
		20,2 mg	0,125	13,601	136,01	
		20,1 mg	0,112	12,146	121,46	
2	Atorvastatin Kalsium- Asam Dipikolinat	20,2 mg	0,250	27,652	276,52	250,3 ppm ± 23,39
		20,1 mg	0,210	23,157	231,57	
		20,1 mg	0,220	24,281	242,81	

4.7.1 Contoh Perhitungan Pengujian Kelarutan

Perhitungan pengujian kelarutan pada sampel Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat pada replikasi 1

Berat sampel : 20,2 mg

Serapan : 0,250

Kurva baku Atorvastatin Kalsium dalam media air suling pada panjang gelombang 300 nm; $y = 0,0089x + 0,0039$

Maka :

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

$$0,250 = 0,0089x + 0,0039$$

$X = 27,652$ ppm, karena dilakukan pengenceran 10 kali, maka $x = 27,652$ ppm x 10. Sehingga, kadar menjadi 276,52 ppm.

4.7.2 Contoh Perhitungan Pengenceran

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

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

4.8 Hasil dan Perhitungan Penetapan Kadar

Replikasi	Penimbangan (mg)	Serapan	Kadar (ppm)	Jumlah atorvastatin kalsium (μg)	Kadar atorvastatin kalsium (sampel) (%)
R1	10,00	0,315	34,955	8.738,7	87,387
R2	10,00	0,324	35,966	8.991,5	89,915
R3	10,00	0,306	33,944	8.485,9	84,859
Rata - rata kadar atorvastatin kalsium \pm SD					87,386 \pm 2,52

4.8.1 Contoh Perhitungan Penetapan Kadar Atorvastatin Kalsium

Berat Sampel = 10 mg

Serapan = 0,315

Kurva baku Atorvastatin Kalsium m dalam air suling $y = 0,0089x + 0,0039$

Maka Kadar Atorvastatin Kalsium dalam sampel :

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

$$0,315 = 0,0089x + 0,0039$$

$$x = 34,955 \text{ ppm}$$

Jumlah Atorvastatin Kalsium (μg) = 34,955 ppm x 250 mL = 8738,7 μg

Kadar Atorvastatin Kalsium = $\frac{8738,7 \times 10^{-3} \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 100\% = 87,387\%$

4.8.2 Contoh Perhitungan Kadar Teoritis Atorvastatin Kalsium

Perbandingan stoikiometris Atorvastatin Kalsium : Asam Dipikolinat = 1 : 1

BM Atorvastatin Kalsium = 1209,4 g/mol

BM Asam Dipikolinat = 167,12 g/mol

Maka :

Kadar atorvastatin kalsium teoritis =

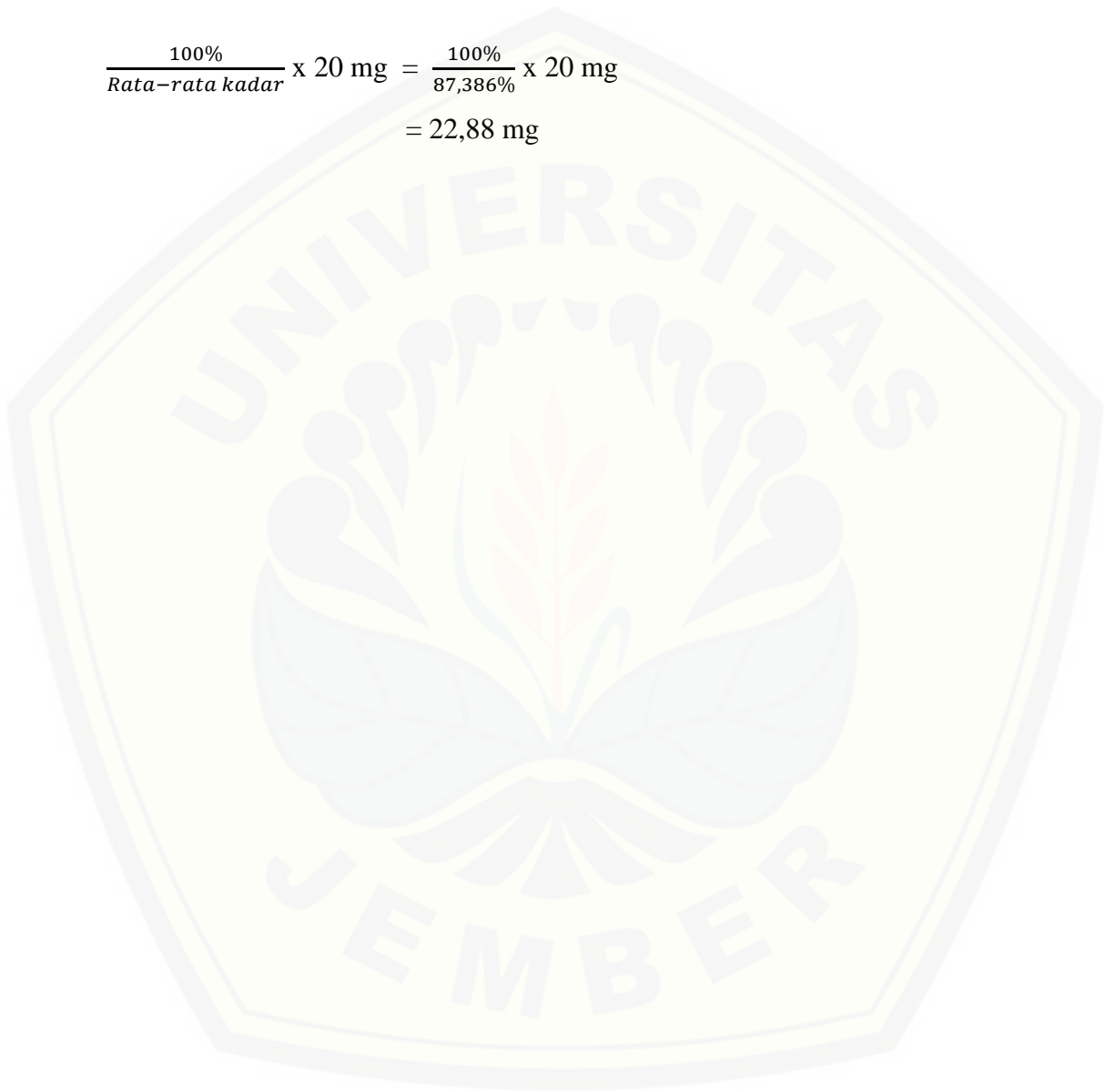
$$\begin{aligned} & \frac{\text{BM Atorvastatin Kalsium}}{\text{Total BM Atorvastatin Kalsium+Asam Dipikolinat}} \times 100\% \\ &= \frac{1209,4 \text{ g/mol}}{1376,52 \text{ g/mol}} \times 100\% \\ &= 87,859\% \end{aligned}$$

4.8.3 Perhitungan Jumlah Sampel Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat yang ekuivalen dengan 20 mg Atorvastatin Kalsium

Rata – rata kadar Atorvastatin Kalsium yang diperoleh : 87,386%

Maka :

$$\frac{100\%}{\text{Rata-rata kadar}} \times 20 \text{ mg} = \frac{100\%}{87,386\%} \times 20 \text{ mg}$$
$$= 22,88 \text{ mg}$$



4.9 Hasil Uji Disolusi

4.9.1 Tabulasi Hasil dan Profil Disolusi Atorvastatin Kalsium

- Atorvastatin Kalsium Replikasi 1 (penimbangan = 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 0,9L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terdisolusi (mg)	%terdisolusi
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	16,30	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 0,9L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terdisolusi (mg)	%terdisolusi
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	19,00	17,10	0,18	17,28	86,40

- Atorvastatin Kalsium Replikasi 3 (penimbangan = 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 0,9L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terdisolusi (mg)	% terdisolusi
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
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

- Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat Replikasi 1

(penimbangan teoritis = 22,8 mg. Percobaan = 22,9 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AD dalam 900 ml (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terdisolusi (mg)	%terdisolusi
0	0	0	0	0	0	0
10	0,133	14,51	13,06	0	13,06	65,27
20	0,181	19,90	17,91	0,17	18,08	90,35
30	0,172	18,89	17,00	0,27	17,27	86,31
40	0,198	21,81	19,63	0,38	20,01	100
50	0,180	19,79	17,81	0,47	18,28	91,35
60	0,179	19,67	17,70	0,57	18,27	91,30

- Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat Replikasi 2

(penimbangan teoritis = 22,8 mg. Percobaan = 22,9 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AD dalam 900 ml (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terdisolusi (mg)	%terdisolusi
0	0	0	0	0	0	0
10	0,147	16,08	14,47	0	14,47	72,32
20	0,186	20,46	18,41	0,18	18,59	92,90
30	0,199	21,92	19,73	0,29	20,02	100,05
40	0,190	20,91	18,82	0,40	19,22	96,05
50	0,185	20,35	18,31	0,49	18,80	93,95
60	0,202	22,26	20,03	0,61	20,64	103,15

- Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat Replikasi 3

(penimbangan teoritis = 22,8 mg. Percobaan = 22,9 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AD dalam 0,9L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terdisolusi (mg)	% terdisolusi
0	0	0	0	0	0	0
10	0,108	11,70	10,53	0	10,53	52,62
20	0,144	15,74	14,17	0,14	14,31	71,51
30	0,179	19,67	17,70	0,24	17,94	89,66
40	0,189	20,80	18,72	0,34	19,06	95,25
50	0,210	23,16	20,84	0,46	21,30	106,45
60	0,196	21,58	19,42	0,56	19,98	99,85

- Rata – rata \pm SD %ATV yang terdisolusi

Waktu (menit ke-)	Persen ATV yang terdisolusi (%)			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata \pm SD
10	65,27	72,32	52,62	63,40 \pm 9,98
20	90,35	92,90	71,51	84,92 \pm 11,68
30	86,31	100,05	89,66	92,01 \pm 7,16
40	100	96,05	95,25	97,10 \pm 2,54
50	91,35	93,95	106,45	97,25 \pm 8,07
60	91,30	103,15	99,85	98,10 \pm 6,12

- **Profil Disolusi Atorvastatin Kalsium dalam Sampel Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat**

4.9.2 Contoh Perhitungan %terdisolusi Atorvastatin Kalsium pada Uji Disolusi

Pada pengambilan sampel Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat replikasi 1 sebanyak 5 ml sampel

Diketahui:

Serapan menit ke-30 = 0,172

C_{0,9} 10 menit = 13,06

C_{0,9} 20 menit = 17,91

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

Maka :

- Kadar sampel pada menit ke-30 (C30 menit)

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

$$0,172 = 0,0089x + 0,0039$$

$$X = 18,89 \text{ ppm.}$$

- Kadar dalam 0,9 L (C900)

$$18,89 \text{ mg/L} \times 0,9 \text{ L} = 17 \text{ mg}$$

- Faktor koreksi wuster

$$\frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times (13,06 + 17,91 + 17,00) = 0,27 \text{ mg}$$

- Jumlah yang terdisolusi

$$\text{Kadar dalam 0,9 L} + \text{Faktor koreksi wuster} = 17 \text{ mg} + 0,27 \text{ mg}$$

$$= 17,27 \text{ mg}$$

- %terdisolusi

$$\frac{\text{Jumlah yang terdisolusi}}{\text{Kadar atv percobaan} \times \text{jumlah penimbangan}} \times 100\%$$

$$\frac{17,17 \text{ mg}}{87,386\% \times 22,9 \text{ mg}} \times 100\% = 86,31\%$$

4.9.3 Contoh Perhitungan AUC (*Area Under Curve*)

- Sampel Kokristal Atorvastatin Kalsium – Asam Dipikolinat

Waktu (menit)	Perhitungan AUC	AUC
0-10	$\frac{1}{2} \times 10 \times 63,40$	317,00
10-20	$\frac{1}{2} \times 10 \times (63,40 + 84,92)$	741,60
20-30	$\frac{1}{2} \times 10 \times (84,92 + 92,01)$	884,65
30-40	$\frac{1}{2} \times 10 \times (92,01 + 97,10)$	945,55
40-50	$\frac{1}{2} \times 10 \times (97,10 + 97,25)$	971,75
50-60	$\frac{1}{2} \times 10 \times (97,25 + 98,10)$	976,75

4.9.4 Contoh perhitungan ED (Efisiensi Disolusi)

Diketahui :

AUC_{0-60} Atorvastatin Kalsium – Asam Dipikolinat = 4.837,30

Permukaan segi empat (sisi x sisi) = x (waktu) dan y (%terdisolusi)

$$\%ED = \frac{\text{Daerah bawah Kurva}}{\text{Permukaan Segi empat (y100 x t)}} \times 100 \%$$

$$\begin{aligned} \text{Maka, } ED_{0-60} &= \frac{\text{Daerah bawah Kurva}}{\text{Permukaan Segi empat (y100 x t)}} \times 100 \% \\ &= \frac{4.837,30}{100 \times 60} \times 100 \% \\ &= 80,62\% \end{aligned}$$

4.10 Hasil Uji Statistika Data Kelarutan

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kelarutan	Atorvastatin Kalsium	.282	3	.	.936	3	.510
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	.292	3	.	.923	3	.463

a. Lilliefors Significance Correction

T-Test

Group Statistics

Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kelarutan Atorvastatin Kalsium	3	127.6333	7.52108	4.34230
Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	3	250.3000	23.39232	13.50556

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	4.303	.107	-8.647	4	.001	-122.66667	14.18646	-162.05461	-83.27873
	Equal variances not assumed			-8.647	2.409	.007	-122.66667	14.18646	-174.77351	-70.55982

4.11 Hasil Uji Statistika Data AUC Disolusi

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AUC	Atorvastatin Kalsium	.238	3	.	.976	3	.701
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	.242	3	.	.973	3	.685

a. Lilliefors Significance Correction

Perlakuan

```
T-TEST GROUPS=Perlakuan(1 2)
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=AUC
/CRITERIA=CI (.95).
```

T-Test

Group Statistics

Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
AUC Atorvastatin Kalsium	3	3991.7500	926.94299	535.17079
AUC Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	3	1843.2667	234.60948	135.45184

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	Equal variances assumed	3.595	.131	3.711	4	.021	2048.48333	552.04617	515.75745	3581.20922
	Equal variances not assumed			3.711	2.255	.054	2048.48333	552.04617	-86.92287	4183.88954

Artivata Winflow

4.12 Hasil Uji Statistika Data Efisiensi Disolusi

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DE	Atorvastatin Kalsium	.238	3	.	.976	3	.701
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	.242	3	.	.973	3	.684

a. Lilliefors Significance Correction

Perlakuan

```
T-TEST GROUPS=Perlakuan(1 2)
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=DE
/CRITERIA=CI (.95).
```

T-Test

Group Statistics

Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DE Atorvastatin Kalsium	3	66.5300	15.44875	8.91934
Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	3	32.3867	3.90638	2.25650

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
DE	Equal variances assumed	3.597	.131	3.711	4	.021	34.14333	9.20035	8.59907	59.68760
	Equal variances not assumed			3.711	2.255	.054	34.14333	9.20035	-1.44799	69.73466