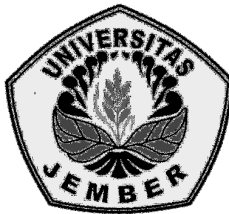


**LAPORAN TAHUNAN
PENELITIAN FUNDAMENTAL**



**STUDI TERMODINAMIKA DAN KINETIKA KELARUTAN
KOKRISTAL ATORVASTATIN**

Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun

TIM PELAKSANA :

Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt. NIDN : 0024077603

Budipratiwi Wisudyaningsih, S.Farm., M.Sc., Apt. NIDN : 0027128101

**Universitas Jember
Jember, November 2015**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : STUDI KINETIKA-TERMODINAMIKA KELARUTAN
DAN DISOLUSI INTRINSIK KOKRISTAL
ATORVASTATIN

Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : YUDI WICAKSONO S.Si., Apt., M.Si.
Perguruan Tinggi : Universitas Jember
NIDN : 0024077603
Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
Program Studi : Farmasi
Nomor HP : 085859421020
Alamat surel (e-mail) : wicaksonoyd@yahoo.com


Anggota (1)
Nama Lengkap : BUDIPRATIWI WISUDYANINGSIH
: S.Farm.,Apt.,M.Sc.
NIDN : 0027128101
Perguruan Tinggi : Universitas Jember
Institusi Mitra (jika ada) : -
Nama Institusi Mitra : -
Alamat : -
Penanggung Jawab : -
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp 61.500.000,00
Biaya Keseluruhan : Rp 136.000.000,00

Mengetahui,
Dekan Fakultas Farmasi UNEJ



(Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm)
NIP/NIK 197604142002122001

Jember, 5 - 11 - 2015
Ketua,



(YUDI WICAKSONO S.Si., Apt., M.Si.)
NIP/NIK 197607242001121006

Menyetujui,
Ketua Lembaga Penelitian UNEJ



(Prof. Ir. Achmad Subagio, M.Agr., Ph.D)
NIP/NIK 196905171992011001

RINGKASAN

Pada sistem penggolongan biofarmasetika, atorvastatin termasuk dalam obat kelas II yaitu mempunyai permeabilitasnya besar namun kelarutan kecil. Hal ini dikarenakan atorvastatin bersifat sangat sulit larut dalam air sehingga bioavailabilitas peroralnya sangat rendah yaitu hanya sekitar 12%. Kokristal merupakan metode yang saat ini banyak dikembangkan untuk memperbaiki kelarutan, kecepatan disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisik dari bahan obat (BO), khususnya untuk BO yang tidak dapat terionisasi. BO tersebut bersifat asam atau basa lemah yang sulit untuk membentuk garam. BO dalam bentuk kokristal dirancang dengan menerapkan prinsip-prinsip molekular, termodinamika dan kinetika untuk membentuk interaksi intermolekular seperti daya kontak Van der Waals, interaksi tumpang tindih π - π , dan ikatan hidrogen dari komponen-komponen penyusunnya.

Kelarutan merupakan parameter penting yang berhubungan dengan efektifitas terapeutik suatu BO. Hal ini karena kelarutan dapat mempengaruhi kecepatan disolusi BO yang merupakan faktor penting untuk terjadinya proses absorpsi. Namun demikian saat ini masih sangat sedikit publikasi yang membahas tentang aspek teoritis peningkatan kelarutan kokristal terhadap obat-obat sulit larut dalam air. Hal ini dikarenakan pada sistem kokristal kesetimbangan kelarutan sangat sulit ditentukan pada waktu terjadi transformasi padatan dalam suatu larutan.

Tujuan dari penelitian ini adalah 1) untuk mengembangkan metode skrining kokristal dan merancang proses kokristalisasi atorvastatin dengan menggunakan coformer yang sesuai 2) untuk mengetahui hubungan antara kelarutan dinamis dan disolusi intrisik kokristal atorvastatin sebagai fungsi dari jenis dan jumlah coformer. Penelitian dirancang untuk dilaksanakan dalam waktu 2 tahun. Pada tahun I (2015) penelitian dimulai dengan skrining kokristal atorvastatin ca-coformer dan dilanjutkan preparasi kokristal atorvastatin-coformer serta karakterisasinya. Target penelitian pada tahun I adalah didapatkan prosedur preparasi kokristal atorvastatin dan data karakterinya. Penelitian dilanjutkan pada tahun II (2016) yaitu preparasi dan karakterisasi kokristal atorvastatin dengan menggunakan prosedur yang dihasilkan pada tahun I dan dilanjutkan dengan penentuan kinetika-termodinamika kelarutan dan disolusi intrinsiknya. Target penelitian pada tahun II yaitu didapatkannya prototipe kokristal atorvastatin dan data kinetika-termodinamika kelarutan dan data disolusi intrinsik dari kokristal atorvastatin. Hasil penelitian dari tahun I dan II sangat potensial untuk dipublikasikan pada jurnal internasional dan didaftarkan untuk patent.

Dari penelitian yang telah dilakukan pada tahun I didapatkan hasil yaitu metode diagram fase dan metode kontak panas dapat digunakan untuk skrining pembentukan kokristal Atv-AS. Atv dan AS dapat membentuk kokristal dengan titik eutektik Eu_1 136,57 °C pada fraksi molar Atv

0,3 dan Eu_2 120,96 °C pada fraksi molar Atv 0,5. Atv dan AS dengan metode penguapan pelarut menggunakan pelarut metanol dapat membentuk kokristal Atv-AS dengan titik lebur 198,4 - 205,9 °C tergantung pada perbandingan Atv dan AS. Perbandingan stoikiometris Atv dan AS yang dapat membentuk kokristal Atv-AS adalah (1:1) melalui interaksi ikatan hidrogen antara molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AS yang ditunjukkan dari hasil karakterisasi dengan FTIR yaitu adanya perubahan puncak spektra karbonil gugus karboksilat AS dari bilangan gelombang 1690 cm^{-1} menjadi 1709-1712 cm^{-1} . Sedangkan pada kokristalisasi dan karakterisasi Atv-AM didapatkan hasil yaitu Atv dan AM dapat membentuk kokristal dengan titik eutektik Eu_1 117,44 °C pada fraksi molar Atv 0,4 dan Eu_2 102,45 °C pada fraksi molar Atv 0,6. Atv dan AM dengan metode penguapan pelarut menggunakan pelarut metanol dapat membentuk kokristal Atv-AS dengan titik lebur 199,2 - 204,6 °C tergantung pada perbandingan Atv dan AM.

Kata Kunci : Eutektik, skrining kokristal, asam suksinat, atorvastatin

PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas selesainya penelitian Tahun I sehingga Laporan Hasil Penelitian ini dapat kami susun. Penelitian yang kami laksanakan dengan judul : **STUDI TERMODINAMIKA DAN KINETIKA KELARUTAN KOKRISTAL ATORVASTATIN** merupakan penelitian fundamental dalam upaya untuk mendapatkan teori-teori baru dalam bidang kokristalisasi khususnya sifat termodinamika dan kinetika kelarutan dari kokristal atorvastatin. Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada Direktur DP2M c.q. Rektor Universitas Jember atas pendanaan yang diberikan dan juga kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan pada pelaksanaan penelitian ini. Kami menyadari bahwa Laporan Hasil Penelitian ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu penyusun dengan senang hati menerima kritik dan saran yang mungkin dapat diberikan.

Jember, Nopember 2015

Penyusun

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Ringkasan.....	iii
Prakata.....	iv
Daftar Isi.....	v
Daftar Gambar	vi
Daftar Tabel	vii
Daftar Lampiran	viii
Bab I Pendahuluan.....	1
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2.Permasalahan.....	2
Bab II Tinjauan Pustaka	3
2.1. Atorvastatin.....	3
2.2. Sistem kokristal.....	5
Bab III Tujuan dan Manfaat Penelitian	8
3.1. Tujuan	8
3.2 Manfaat.....	8
Bab IV Metode Penelitian.....	9
4.1. Bahan dan Alat	9
4.2. Metode.....	9
4.2.1. Penentuan diagram fase campuran Atorvastatin Ca- <i>Cofomer</i>	9
4.2.2 Skrining pembentukan kokristal dengan metode kontk panas.....	9
4.2.1. Preparasi kokristal.....	10
4.2.2. Karakterisasi kokristal.....	10
4.2.3. Studi kinetika kelarutan kokristal.....	11
4.2.4. Studi kecepatan disolusi serbuk kokristal.....	11
4.2.5. Studi disolusi intrinsik kokristal.....	12
Bab V Hasil dan Pembahasan.....	15
Bab VI Rencana Tahapan Berikutnya	37
BabVII Kesimpulan	38
Daftar Pustaka.....	39
Lampiran.....	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Struktur kimia dari atorvastatin.....	3
Gambar 1.2. Jenis ikatan hidrogen yang digunakan pada rekayasa kokristal	5
Gambar 1.3. Profil disolusi kokristal Megestrol asetat-Sakarín dan Megestrol asetat.....	6
Gambar 5.1 Hasil pemeriksaan DSC campuran fisik Atv-AS	15
Gambar 5.2 Diagram fase Atv-AS	16
Gambar 5.3 Hasil skrining pembentukan kokristal Atv-AS dengan metode kontak panas	17
Gambar 5.4 Hasil preparasi kokristal Atv-AS.....	18
Gambar 5.5. Hasil karakterisasi kokristal Atv-AS dengan DSC.....	19
Gambar 5.6 Karakterisasi hasil kokristalisasi dengan XRD.....	21
Gambar 5.7 Spektra FT-IR Atv, AS, Atv-AS.....	22
Gambar 5.8 Hasil karakterisasi Atv, AS dan Atv-AS dengan SEM.....	25
Gambar 5.8 Diagram fase Atv-AM.....	28
Gambar 5.9 Hasil skrining pembentukan kokristal Atv-AM dengan metode kontak panas	28
Gambar 5.10 Hasil preparasi kokristal Atv-AM.....	29
Gambar 5.11 Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan DSC.....	30
Gambar 5.12 Karakterisasi hasil kokristalisasi Atv-AM dengan XRD.....	31
Gambar 5.13 Spektra kokristal Atv-AM	32
Gambar 5.14 Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan SEM.....	34

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Tahap dan target luaran penelitian.....	13
Tabel 5.1 Puncak difraktogram DSC dari campuran fisik Atv-AS.....	16
Tabel 5.2 Puncak difraktogram DSC dari campuran fisik Atv-AM.....	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Peralatan Utama Penelitian.....	41
Lampiran 2. Personalia Penelitian.....	44
Lampiran 3. Artikel Ilmiah (Publikasi).....	45

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Atorvastatin adalah senyawa obat dengan nama kimia ($[(R-(R^*,R^*))]-2-(4\text{-fluorophenyl})\text{-beta, delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-}[(\text{phenylamino})\text{carbonyl}]\text{-1H-pyrrole-1-heptanoic acid}$) yang merupakan salah satu obat golongan statin. Atorvastatin secara peroral digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida. Pada sistem penggolongan biofarmasetika, atorvastatin termasuk dalam obat kelas II yaitu mempunyai kelarutan kecil namun permeabilitasnya besar. Hal ini dikarenakan atorvastatin sangat sulit larut dalam air namun memiliki permeabilitas usus yang tinggi sehingga bioavailabilitas peroralnya sangat rendah yaitu hanya sekitar 12% (Anwar et al., 2011).

Saat ini, pendekatan kokristal merupakan metode yang banyak dikembangkan oleh industri farmasi untuk memperbaiki kelarutan, kecepatan disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisik dari bahan obat (BO). Kokristal adalah padatan kristalin yang strukturnya homogen, mengandung dua atau lebih komponen dengan perbandingan stoikiometris. Kokristal farmasetik terdiri atas sebuah BO dan komponen lainnya yang disebut sebagai *coformers*. BO dalam bentuk kokristal dirancang dengan menerapkan prinsip-prinsip molekular, termodinamika dan kinetika untuk membentuk interaksi intermolekular seperti daya kontak Van der Waals, interaksi tumpang tindih $\pi\text{-}\pi$, dan ikatan hidrogen dari komponen-komponen penyusunnya (Qiao, 211).

Kelarutan merupakan parameter penting yang berhubungan dengan efektifitas terapeutik suatu BO. Hal ini karena kelarutan dapat mempengaruhi kecepatan disolusi BO yang merupakan faktor penting untuk terjadinya proses absorpsi. Namun demikian saat ini masih sangat sedikit publikasi yang membahas tentang aspek teoritis peningkatan kelarutan kokristal terhadap obat-obat sulit larut dalam air. Hal ini dikarenakan pada sistem kokristal kesetimbangan kelarutan sangat sulit ditentukan pada waktu terjadi transformasi padatan dalam suatu larutan. Ketika suatu larutan menyebabkan terjadinya transformasi padatan BO menjadi bentuk yang lebih stabil secara termodinamika, maka secara bersamaan terjadi pula perubahan dalam kecepatan pelarutannya.

Perubahan bentuk padatan dalam suatu larutan bukan merupakan satu-satunya faktor yang menentukan kecepatan pelarutan atau disolusi. Proses pelarutan atau disolusi juga dipengaruhi oleh luas permukaan, distribusi ukuran partikel dan adanya gerakan dalam cairan. Pengujian disolusi intrinsik telah banyak dilakukan untuk BO bentuk tunggal. Namun masih sangat sedikit dilakukan pada BO dalam bentuk kokristal. Kecepatan disolusi intrinsik didasarkan pada pengukuran dari padatan serbuk tersusun rapat yang diketahui luas permukaannya pada kondisi hidrodinamika terkendali dan tidak dipengaruhi oleh ukuran partikel.

Beberapa tahun ini menjelang berakhirnya hak paten atorvastatin pada tahun 2011 telah banyak dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan dari atorvastatin. Metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin antara lain adalah dengan teknik pembentukan garam, solvat, dispersi padat dan koamorf. Sedangkan penelitian tentang peningkatan kelarutan atorvastatin dengan teknik kokristal sampai saat ini belum dilakukan. Oleh karena itu sangat perlu untuk dilakukan penelitian tentang studi kelarutan dinamis dan disolusi intrinsik pada kokristal atorvastatin. Dari penelitian tersebut ditargetkan akan diperoleh data-data untuk menyusun teori baru tentang faktor-faktor yang mempengaruhi parameter kelarutan dinamis dan disolusi intrinsik pada kokristal atorvastatin.

1.2. Permasalahan

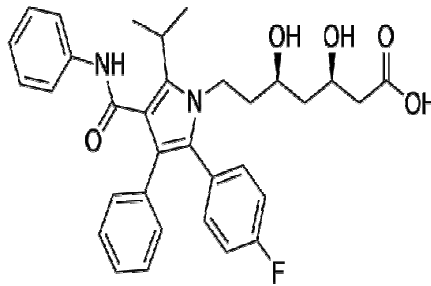
Dari uraian latar belakang tersebut diatas maka dapat dirumuskan permasalahan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah metode kontak panas dan diagram fase dapat digunakan untuk menskrining pembentukan kokristal atorvastatin Ca dengan coformer asam suksinat dan asam malonat?
2. Bagaimanakah karakteristik dan sifat termodinamika dari kokristal atorvastatin Ca dengan coformer asam suksinat dan asam malonat?
3. Bagaimanakah sifat kinetika kelarutan kokristal atorvastatin Ca dengan coformer asam suksinat dan asam malonat?

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Atorvastatin

Atorvastatin adalah senyawa obat dengan nama kimia ($[(R-(R^*,R^*))]-2-(4\text{-fluorophenyl})\text{-}\beta$, δ -dihydroxy- 5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenyl amino) carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid) yang merupakan salah satu obat golongan statin. Struktur kimia dari atorvastatin tampak pada gambar 1.1.



Gambar 1.1 Struktur kimia dari atorvastatin

Atorvastatin secara peroral digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida dan pada saat bersamaan juga untuk meningkatkan kolesterol jenis *high density lipoprotein* (HDL). Atorvastatin juga diketahui dapat menstabilkan plak dan mencegah stroke melalui mekanisme antiinflamasi dan mekanisme lainnya. Seperti obat golongan statin yang lain, atorvastatin bekerja dengan cara penghambatan selektif pada enzim reduktase 3-hydroxy methyl glutaryl coenzyme A (HMG CoA), yaitu enzim yang terlibat dalam konversi HMG CoA menjadi mevalonat, sebuah prekursor dari sterol termasuk diantaranya adalah kolesterol (Rao, et al.,2011).

Pada BCS, atorvastatin termasuk dalam obat kelas II yaitu mempunyai kelarutan kecil namun permeabilitasnya besar. Hal ini dikarenakan atorvastatin tidak larut dalam air pH 4, sangat sedikit larut dalam air suling dan larutan dapar pH 7,4 namun memiliki permeabilitas usus yang tinggi. Atorvastatin dengan cepat diserap setelah pemberian peroral, dengan waktu konsentrasi puncak (t_{max}) 1-2 jam namun demikian bioavailabilitas peroralnya rendah yaitu hanya sekitar 12%. Bioavailabilitas peroral yang rendah tersebut antara lain dikarenakan kelarutan atorvastatin dalam air sangat rendah, kondisi kristal dan mengalami metabolisme lintas pertama di hepar. Disamping itu bioavailabilitas dari atorvastatin sangat bervariasi dikarenakan atorvastatin tidak stabil dilingkungan asam di lambung. Sedangkan peningkatan dosis pada penggunaan peroral

dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan yaitu abnormalitas hepar, rhabdomyolysis, arthralgia dan kerusakan ginjal (Kadu et al., 2011).

Beberapa tahun terakhir menjelang habisnya hak paten atorvastatin pada tahun 2011, telah banyak penelitian telah dilakukan yang berkaitan dengan pengembangan sifat fisikokimia, peningkatan bioavailabilitas dan formulasi atorvastatin. Chanda et al. (2012) telah meneliti pembentukan atorvastatin Ca menjadi bentuk solvatnya yaitu solvat I-VIII. Solvat tersebut semuanya mempunyai kelarutan yang lebih besar jika dibandingkan kelarutan atorvastatin Ca. Studi aktivitas hipolipidemia pada tikus menunjukkan bahwa solvat I dan III paling efektif dalam menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida. Hal ini berbanding lurus dengan tingkat kelarutannya yang paling besar jika dibandingkan dengan atorvastatin Ca dan solvat-solvat yang lain.

Narasaiah et al. (2010) meneliti tentang pembentukan atorvastatin Ca amorf dengan teknik dispersi padat menggunakan metode *dropping*. Hasilnya menunjukkan bahwa dispersi padat atorvastatin Ca dalam PEG 4000 (1:3) dapat memberikan kecepatan disolusi paling besar jika dibandingkan dengan formula yang lain dan atorvastatin ca murni. Sedangkan Penelitian Kim et al. (2008) mendapatkan kesimpulan bahwa atorvastatin Ca bentuk amorf dengan ukuran nanopartikel yang dibuat dengan teknik *supercritical antisolvent* mempunyai kecepatan disolusi lebih besar jika dibandingkan dengan atorvastatin Ca amorf bentuk asli tanpa perlakuan proses tersebut.

Gubbi dan Jarag (2010) melakukan penelitian pembentukan atorvastatin Ca menjadi *liquisolid compacts* dengan menggunakan Avicel PH 102 dan Aerosil 200 masing-masing sebagai bahan pembawa dan penyalut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan atorvastatin Ca menjadi *liquisolid compacts* dapat menghambat secara penuh perubahan bentuk amorf menjadi kristalin. Uji disolusi *in vitro* memberikan hasil yaitu bentuk *liquisolid compacts* dapat meningkatkan pelepasan obat jika dibandingkan dengan bentuk kompaksi biasa. Begitu pula dengan uji bioavailabilitas peroral pada kelinci didapatkan hasil yaitu bentuk *liquisolid compacts* dapat memperbaiki bioavailabilitas dari atorvastatin Ca jika dibandingkan dengan bentuk kompaksi biasa.

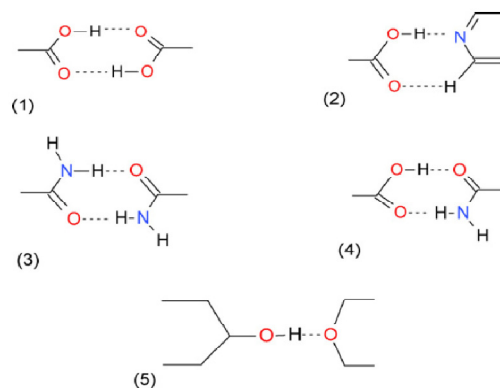
Hasil penelitian Shayanfar et al. (2013) melaporkan bahwa atorvastatin Ca bentuk kristalin yang dirubah menjadi bentuk sisten koamorf dengan nikotinamida mempunyai kecepatan disolusi intrinsik, kelarutan dan konsentrasi plasma yang lebih besar. Disamping itu sistem koamorf atorvastatin ca-nikotinamida juga mempunyai tingkat stabilitas larutan yang lebih besar jika dibandingkan dengan atorvastatin ca bentuk amorf biasa.

2.2. Sistem Kokristal

Definisi dari kokristal adalah bahan kristalin yang strukturnya homogen, mengandung dua atau lebih komponen dengan perbandingan stoikiometris. Kokristal farmasetik terdiri atas sebuah bahan aktif obat dan komponen lainnya yang disebut sebagai *coformers*. Sekarang ini, pendekatan kokristal merupakan metode yang banyak dikembangkan oleh industri farmasi karena potensinya untuk memperbaiki sifat kelarutan, kecepatan disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisik dari bahan obat. Disamping itu teknik kokristal juga dapat digunakan untuk meningkatkan sifat-sifat penting dari suatu bahan aktif obat yaitu sifat alir, stabilitas kimia, kompresibilitas dan higroskopisitas (Qiao, 2011).

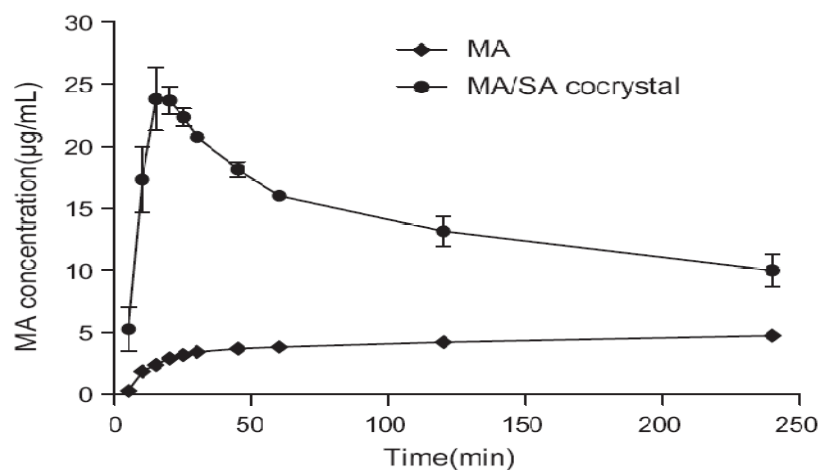
Kokristal dibentuk dari interaksi intermolekular seperti daya kontak Van der Waals, interaksi tumpang tindih π --- π , dan ikatan hidrogen dari komponen-komponen penyusunnya. Kokristal farmasetik dapat dirancang menggunakan teknik rekayasa kristal dengan tujuan untuk memperbaiki sifat padatan dari bahan obat tanpa mempengaruhi struktur intrinsiknya. Dengan teknik rekayasa kristal tersebut juga akan didapatkan modifikasi dari *packing* kristal pada bahan padat dengan mengubah interaksi intermolekularnya yang mengatur pemutusan dan pembentukan pada ikatan non kovalen, seperti ikatan hidrogen, daya Van der Waals, interaksi tumpang tindih π --- π , interaksi elektrostatik dan ikatan halogen. Dengan demikian dapat digunakan untuk meningkatkan sifat kelarutan, kecepatan disolusi dan sifat padatan dari suatu bahan obat (Qiao, 2011).

Istilah sinton supramolekular sering digunakan dalam hasil penelitian kokristal. Sinton supramolekular didefinisikan sebagai unit struktur dalam supramolekul yang dapat dibentuk atau dirangkai secara perkiraan melalui interaksi intermolekular. Sinton supramolekular merupakan penyusunan renggang dari interaksi intermolekular. Beberapa contoh *coformer* yang telah digunakan untuk membentuk kokristal dengan bahan obat antara lain adalah asam karboksilat, amida, karbohidrat, alkohol, dan asam amino (Qiao, 2011). Sinton supramolekular paling umum yang dimanfaatkan dalam kokristal farmasetik adalah seperti tampak pada gambar 1.2.



Gambar 1.2. Jenis ikatan hidrogen yang digunakan pada rekayasa kokristal (Qiao, 2011).

Kelarutan merupakan parameter penting untuk mengevaluasi sifat dari kokristal farmasetika. Kokristalisasi tergolong sebagai cara baru untuk memperbaiki sifat fisikokimia obat termasuk sifat kelarutan. Hasil penelitian pembentukan kokristal Megestrol asetat-Sakarín menunjukkan peningkatan kecepatan disolusi sekitar enam kali lipat pada waktu 15 menit dan sekitar dua kali lipat pada waktu empat jam jika dibandingkan kecepatan disolusi kristal bentuk aslinya, sebagaimana ditunjukkan dalam gambar 3. Pada uji disolusi juga diketahui bahwa transformasi kokristal Megestrol asetat-Sakarín menjadi Megestrol asetat pada suspensi terjadi dalam waktu 2-4 jam yang menunjukkan bahwa bentuk kokristal Megestrol asetat-Sakarín didalam larutan relatif stabil (Qiao, 2011).



Gambar 1.3. Profil disolusi kokristal Megestrol asetat-Sakarín dan Megestrol asetat (Qiao, 2011).

Saat ini masih sangat sedikit publikasi yang membahas tentang aspek teoritis peningkatan kelarutan kokristal terhadap obat-obat sulit larut. Good and Rodriguez-Hornedo (2010) mengemukakan analisis teoritis tentang perkiraan kelarutan kokristal dan faktor-faktor yang mempengaruhi. Konstanta eutektik kokristal (Keu) yaitu rasio dari konsentrasi terlarut komponen kokristal kondisi eutektik, merupakan petunjuk penting dalam pemilihan, sintesis dan formulasi kokristal. Nilai Keu digunakan untuk memperkirakan kelarutan kokristal dalam pelarut murni dan sifat fase sebagaimana fungsi dari pelarut, ionisasi dan kompleksasi larutan (Qiao, 2011).

Disolusi intrinsik adalah kecepatan disolusi dari bahan obat dalam bentuk murni dengan luas permukaan yang tetap dan tidak dipengaruhi oleh faktor formulasi. Disolusi intrinsik juga mengukur sifat-sifat intrinsik dari obat sebagai fungsi terhadap media disolusi seperti pH, kekuatan ion, dan *counter-ion*. Bahan obat yang diteliti pada kokristalisasi umumnya adalah tergolong ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* sebagai obat class II yaitu

mempunyai kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Karena itu, kecepatan disolusi intrinsik merupakan indikator yang baik untuk kerja atau aktivitasnya secara *in vivo*. Walaupun kecepatan disolusi intrinsik adalah parameter penting untuk diteliti, namun hal ini menjadi lebih rumit dengan kokristal. Beragam faktor harus dipertimbangkan dan penelitian ekstra mungkin diperlukan untuk menghasilkan dan menilai data disolusi intrinsik secara benar. Metode disk statis untuk pengujian kecepatan disolusi intrinsik telah dielaborasi oleh beberapa peneliti dan telah didapatkan beberapa hasil penelitian berkaitan dengan kecepatan disolusi intrinsik dari kokristal. Salah satu contohnya adalah kelarutan yang rendah dari 2-[4-(4-chloro -2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide akan meningkat kecepatan disolusi intrinsiknya sebesar 18 kali setelah dilakukan kokristalisasi dengan asam glutarat (Qiao, 2011).

BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1 Tujuan

Kokristal semakin meningkat kegunaannya pada perancangan sifat BO secara multi komponen melalui pembentukan jaringan molekular. Pemahaman yang lengkap pada fase pembentukan kokristal, sifat kelarutan dan kecenderungan disolusi suatu kokristal merupakan teori baru yang sangat dibutuhkan. Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengembangkan metode skrining pembentukan kokristal atorvastatin Ca dengan coformer asam suksinat dan asam malonat.
2. Untuk mengetahui karakteristik dan sifat termodinamika dari kokristal atorvastatin Ca dengan coformer asam suksinat dan asam malonat.
3. Untuk mengetahui sifat kinetika kelarutan kokristal atorvastatin Ca dengan coformer asam suksinat dan asam malonat.

3.2 Manfaat

Dari penelitian yang telah dilaksanakan akan diperoleh data-data ilmiah dengan manfaat sebagai berikut :

1. Didapatkan metode untuk menskrining pembentukan kokristal atorvastatin Ca
2. Didapatkan data karakteristik, termodinamika, dan sifat kinetika kelarutan kokristal atorvastatin ca dengan coformer asam suksinat dan asam malonat.

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1. Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah atorvastatin Ca, asam suksinat, asam malonat, metanol p.a, etanol p.a, chloroform p.a, isopropilalkohol p.a, asetonitril p.a, Na₂HPO₄.H₂O p.a, KH₂PO₄, NaH₂ PO₄.H₂O, NaCH₃COOH Anhydrous, dan membran filter 0,45 µm. Sedangkan alat utama yang digunakan adalah *polarized microscope*, *X-ray diffractometer*, *FT-IR spectrometer*, *differential scanning calorimete* (DSC), *spektrofotometer UV-Vis*, *scanning electron microscopy*, *disolution tester*, alat pengocok, dan penangas air dengan termostat.

4.2. Metode

Penelitian dirancang untuk dilaksanakan dalam waktu 2 tahun. Pada tahun I (2015) penelitian dimulai dengan skrining dan preparasi kokristal atorvastatin-coformer dan dilanjutkan dengan karakterisasinya. Target penelitian pada tahun I adalah didapatkan prosedur preparasi kokristal atorvastatin, data karakteristik dan termodinamika dari kokristal. Penelitian dilanjutkan pada tahun II (2016) yaitu preparasi dan karakterisasi kokristal atorvastatin dengan menggunakan prosedur yang dihasilkan pada tahun I dan dilanjutkan dengan penentuan sifat kinetika kelarutan dari kokristal atorvastatin. Target penelitian pada tahun II yaitu didapatkannya prototipe kokristal atorvastatin dengan data kinetika kelarutan dari kokristal atorvastatin. Tahap dan target penelitian tampak pada tabel 3.3.

4.2.1 Penentuan Diagram Fase Campuran Biner Atorvastatin Ca-Coformer

Diagram fase campuran biner atorvastatin Ca -*coformer* dilakukan dengan prosedur sebagai berikut : serbuk atorvastatin Ca dan *coformer* masing-masing digerus dengan mortar untuk mendapatkan partikel dengan rentang ukuran yang sama. Kemudian atorvastatin Ca dan *coformer* tersebut masing-masing ditimbang untuk mendapatkan berat dengan perbandingan molar atorvastatin Ca-*coformer* 0:100, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10 dan 100:0. Atorvastatin Ca dan *coformer* dengan perbandingan molar yang berbeda-beda tersebut masing-masing kemudian dicampur secara fisik dalam mortar selama 5 menit dan diamati dengan DSC. Puncak endotermik pada kurva DSC kemudian diplot terhadap fraksi molar campuran biner atorvastatin Ca-*coformer* untuk mendapatkan diagram fase campuran biner atorvastatin Ca -*coformer* (Setyawan *et al.* , 2014).

4.2.2 Skrining Pembentukan Kokristal Dengan Metode Kontak Panas

Metode kontak panas dilakukan dengan mikroskop polarisasi yang dilengkapi papan pemanas elektrik. Atorvastatin Ca sekitar 5 mg diletakkan pada kaca objek dan ditutup,

kemudian dipanaskan sampai melebur, dan dibiarkan mengkristal kembali. Serbuk *coformer* sekitar 5 mg diletakkan tepat pada batas sisi kaca penutup. Sistem sampel dipanaskan kembali sampai seluruh atorvastatin Ca melebur dan leburannya bergerak dan berkontak dengan permukaan kristal *coformer*. Daerah kontak (*contact zone*) yang terjadi antara padatan *coformer* dan leburan atorvastatin Ca diamati terjadinya pertumbuhan kristal baru dibawah mikroskop polarisasi pada perbesaran yang sesuai (Setyawan *et al.*, 2004).

4.2.3 Preparasi Kokristal Dengan Metode Penguapan Lambat

Atorvastatin Ca dikokristalisasi dengan *coformer* asam suksinat dan asam malonat. Metode preparasi kokristal yang digunakan yaitu dengan metode penguapan pelarut (Brown, 2012; Kumar *et al.* 2013). Sejumlah tertentu atorvastatin Ca dan *coformer* dengan perbandingan tertentu ditimbang dan dimasukkan kedalam gelas beker. Kemudian ditambahkan pelarut dan diaduk dengan magnetik stirer hingga semua padatan terlarut. Gelas beker kemudian ditutup dengan aluminium foil dan beri lobang-lobang kecil. Selanjutnya dibiarkan pada suhu ruang untuk terjadinya penguapan pelarut secara lambat. Padatan yang didapatkan kemudian digerus dan disimpan pada desikator. Selanjutnya padatan dikarakterisasi dengan *difraksi X-ray*, *spektroskopi FT-IR*, *scanning electron microscopy* dan *differential scanning calorimetry*.

4.2.4 Karakterisasi Kokristal

Scanning Electron Microscopy

Pemeriksaan dilakukan dengan *Scanning Electron Microscope* (Hitachi Tabletop Microscope TM3000). Sampel sekitar 10 mg diletakkan pada specimen stub yang telah diberi perekat dua sisi dan dilakukan penyalutan dengan platina selama 10 detik. Sampel yang telah disalut platina kemudian dimasukkan ke dalam holder base ruang sampel. Selanjutnya dilakukan pengamatan morfologi dan ukuran partikel kokristal dengan tegangan dan pembesaran yang sesuai.

Difraksi X-ray

Analisis X-ray serbuk dilakukan dengan instrumen Philip Xpert diffractometer. Prosedur penentuan difraktogram adalah : rongga sampel holder dari X-ray diffractometer diisi dengan serbuk sampel dan selanjutnya diratakan dengan spatula. X-ray diffractometer diset pada tegangan 40 kV, arus 30 mA dan discan pada kecepatan 6⁰/menit diatas rentang $2\theta = 5-40$, menggunakan radiasi $\text{CuK}\alpha 1$ pada panjang gelombang 1.5406 Å.

Spektroskopi FT-IR

Spektra FT-IR dari fase padat ditentukan dengan instrumen Bruker Vertex 70 FT-IR dengan detektor DTGS. Sampel ditempatkan pada sebuah zinc selenide (ZnSe) Attenuated Total Reflectance (ATR) crystal accessory. Spektra ditentukan dengan resolusi 4 cm^{-1} pada daerah $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$.

Differential scanning calorimetry

Differential scanning calorimetry dilakukan dengan instrumen Rigaku DSC yang dilengkapi pembersih nitrogen. Serbuk sampel sekitar 2 mg diletakkan pada pan aluminium, ditutup rapat kemudian dipanaskan pada rentang suhu $30\text{-}250\text{ }^{\circ}\text{C}$. Kalibrasi instrumen dilakukan dengan menggunakan standart indium.

4.2.5 Studi kinetika kelarutan kokristal

Prosedur yang digunakan mengacu pada prosedur Grossjohann et al. (2012). Kelarutan dari atorvastatin dan kokristal atorvastatin-coformer ditentukan dengan menggunakan metode pengocokan labu selama 24 jam. Serbuk sampel dengan jumlah sekitar 2-3 kali untuk menghasilkan kelarutan jenuh ditambah dengan 10 ml air dalam ampul gelas, kemudian disegel dengan panas. Kompleksasi antar senyawa yang mungkin terjadi diukur dengan cara melarutkan sejumlah tertentu atorvastatin dengan konsentrasi yang meningkat dalam 10 ml air pada ampul gelas. Selanjutnya sejumlah padatan coformer atau kokristal (sekitar 2-3 kali dari perkiraan kelarutan senyawa murninya) ditambahkan pada masing-masing ampul dan kemudian disegel dengan pemanasan. Ampul diletakkan secara mendatar dalam penangas air bertermostat pada suhu $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ dan dikocok pada 100 cpm selama 12 dan 24 jam dan juga pada 48 dan 72 jam untuk studi kelarutan dinamis. Setelah waktu yang ditentukan, ampul dibuka dan supernatan dikeluarkan selanjutnya disaring dengan membran filter $0,45\text{ }\mu\text{m}$. Konsentrasi dari komponen dalam supernatan ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 284 nm. Istilah *apparent solubility* untuk menunjukkan kelarutan dari sistem dimana kompleksasi terjadi, sedangkan *true equilibrium solubility* sulit untuk ditentukan. Bahan padat yang tertinggal didalam ampul setelah 12 dan 24 jam setelah uji kelarutan diambil kemudian dikeringkan pada suhu $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Selanjutnya padatan kering yang dihasilkan diuji transformasi fase dengan XRD, FT-IR dan DSC.

4.2.4. Studi kecepatan disolusi serbuk kokristal

Pengujian dilakukan sesuai dengan metode dari Shayanfar et al. (2013) dengan menggunakan peralatan uji disolusi yaitu peralatan *United Stated Pharmacopoea* method II. Pengujian disolusi

dilakukan pada sampel sekitar 50 mg, dengan media air redistilasi dalam kondisi sink, kecepatan pengadukan 50 rpm, suhu $37 \pm 0,1$ °C. Sampling dilakukan setiap 5 menit selama 30 menit. Sampel disaring dengan Chromafil® syringe filter (0.20 μ m, Duren, Germany) dan diencerkan dengan etanol 98 %. Selanjutnya ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 284 nm.

4.2.5. Studi disolusi intrinsik

Prosedur yang digunakan mengacu pada prosedur Patela et al., (2012). Kecepatan disolusi intrinsik dari kokristal ditentukan dengan menggunakan padatan serbuk sampel yang mempunyai luas permukaan tetap. Padatan serbuk sampel dipreparasi dengan cara mengkompresi serbuk menggunakan pencetak hidraulik. Serbuk sampel sebanyak dikompresi dengan pencetak bertekanan 8 ton selama 1,5 menit. Padatan kemudian disalut dengan wax parafin dan hanya menyisakan permukaan yang akan ditentukan disolusinya. Pada saat pengujian padatan sampel diletakkan secara mendatar didasar peralatan disolusi dengan menggunakan pita perekat. Studi disolusi dilakukan dalam ultra-pure, degassed water (volume 900 ml, suhu 37 °C) dengan peralatan disolusi tipe dayung, kecepatan putaran 100 rpm. Aliquots 5 ml diambil tiap interval waktu yang ditentukan, disaring dengan membran filter 0,45 μ m dan kandungan sampel ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 284 nm. Studi dilakukan dengan pengulangan tiga kali, dengan lama pengujian selama 90 menit. Kecepatan disolusi intrinsik ditentukan dari slope pada profil disolusi terhadap waktu.

Tabel 4.1. Tahap dan target luaran penelitian

Rancangan Percobaan Tahun I (2015)				
Tahap	Peralatan Utama	Tempat	Waktu (mgg ke-)	Target Luaran
A. Koordinasi Tim, Pengadaan bahan, cek alat	-	Fak. Farmasi UNEJ	1-4	Jadwal, bahan dan alat siap
B. Skrining dan preparasi kokristal atorvastatin-coformer	-	C-DAST UNEJ	5-20	1. Prosedur kokristalisasi atorvastatin 2. Kokristal atorvastatin
C. Karakterisasi kokristal atorvastatin				
1. Morfologi kokristal	Scanning Electron Microscope (SEM),	Fak. Farmasi UNEJ	21	Data karakter morfologi dan habit kokristal atorvastatin <i>melting endotherms</i> , desolvasi,
2. Interaksi gugus fungsi atorvastatin-coformer	FT-IR Spectroscopy	Fak. Farmasi UNAIR	22	Data karakter model interaksi gugus fungsi kokristal atorvastatin
3. Transisi fase, panas absorpsi-panas pelepasan	Differential Scanning Calorimeter	C-DAST UNEJ	23-26	Data karakter transisi fase kokristal atorvastatin (eksotermik/endotermik)
4. Kristalinitas kokristal	X-Ray Diffractometer	Lab. Metalurgi ITS	27-28	Data karakter derajat kristalinitas kokristal atorvastatin
D. Pengolahan Data dan Penyusunan Laporan	-	Fak Farmasi UNEJ	21-32	Laporan penelitian Artikel Jurnal Internasional

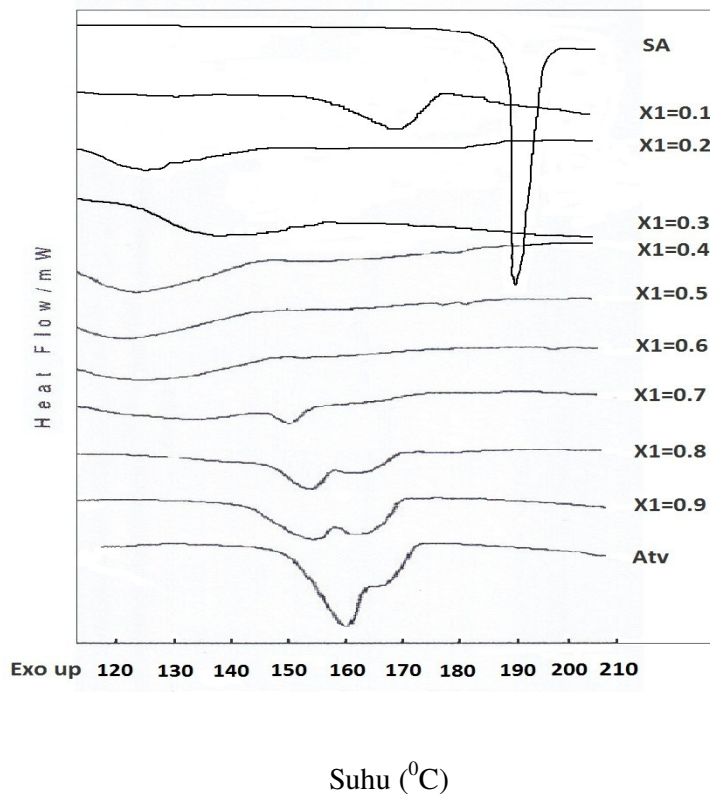
Rancangan Percobaan Tahun II (2016)				
Tahap	Peralatan Utama	Tempat	Waktu (mng)	Target Luaran
A. Koordinasi Tim, Pengadaan bahan, cek alat	-	Fak. Farmasi UNEJ	1-4	Jadwal, bahan dan alat siap
B. Kokristalisasi atorvastatin	-	C-DAST UNEJ	5-12	Kokristal atorvastatin
C. Karakterisasi kokristal atorvastatin	SEM, FTIR Spectroscopy, DSC, XRD	Fak. Farmasi UNEJ, Fak. Farmasi UNAIR, C-DAST UNEJ, Lab. Metalurgi ITS	13-20	Data karakter kokristal atorvastatin
D. Penentuan kinetika kelarutan kokristal	Spektrofotometer UV Vis	Fak. Farmasi UNEJ	21-24	Data kinetika-termodinamika kelarutan kokristal
E. Penentuan kecepatan disolusi serbuk kokristal	Disolution Tester, Spektrofotometer UV Vis	Fak. Farmasi UNEJ	25-28	Data kecepatan disolusi serbuk kokristal
F. Penentuan disolusi intrinsik kokristal	Disolution Tester, Spektrofotometer UV Vis	Fak. Farmasi UNEJ	21-28	Data disolusi intrinsik kokristal
G. Pengolahan Data dan Penyusunan Laporan	-	Fak. Farmasi UNEJ	5-32	Laporan penelitian Artikel Jurnal Internasional

BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Kokristalisasi dan Karakterisasi Atv-AS

5.1.1 Hasil Pembuatan Diagram Fase Campuran Fisik Atv-AS

Hasil pemeriksaan campuran fisik atorvastatin ca-asam suksinat (Atv-AS) dengan DSC tampak pada gambar 5.1.



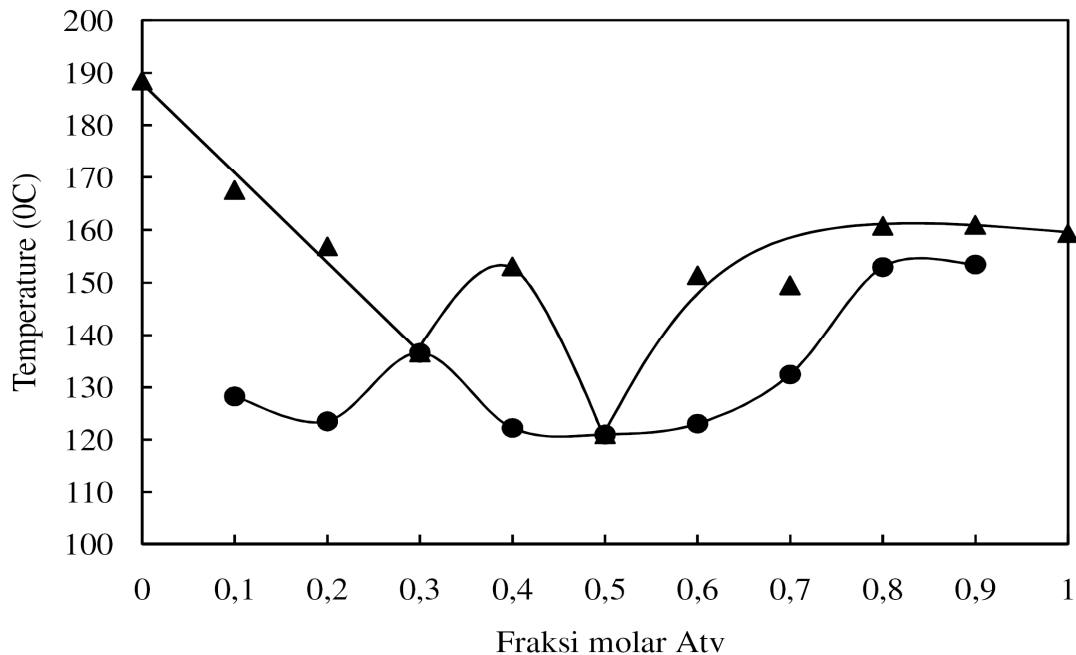
Gambar 5.1 Hasil pemeriksaan DSC campuran fisik Atv-AS

Berdasarkan kurva DSC campuran fisik didapatkan puncak difraktogram Atv-AS sebagaimana tampak pada tabel 5.1. Dari hasil tersebut didapatkan bahwa Atv dan AS mempunyai titik lebur masing-masing sebesar 159,35 dan 188,51 °C. Nilai titik lebur tersebut sesuai dengan nilai yang disebutkan dalam literatur (Zhang et al., 2009; Ober and Gupta, 2012). Pada kurva DSC dari campuran Atv-AS yang mempunyai dua puncak menunjukkan bahwa puncak pertama pada suhu lebih rendah adalah merupakan titik atau suhu eutektik campuran, sedangkan puncak kedua pada suhu lebih tinggi merupakan titik lebur dari fraksi dominan dalam campuran.

Tabel 5.1 Puncak difraktogram DSC dari campuran fisik Atv-AS

Fraksi Molar AV	Puncak ke-1 ($^{\circ}\text{C}$)	Puncak ke-2 ($^{\circ}\text{C}$)
0,0	-	188,51
0,1	128,24	167,54
0,2	123,48	156,91
0,3	136,57	136,57
0,4	122,24	153,10
0,5	120,96	120,96
0,6	123,05	151,37
0,7	132,42	149,48
0,8	152,94	160,79
0,9	153,45	160,92
1,0		159,35

Dengan menggunakan data puncak difraktogram maka dapat disusun diagram fase campuran Atv-AS sebagaimana tampak pada gambar 5.2.



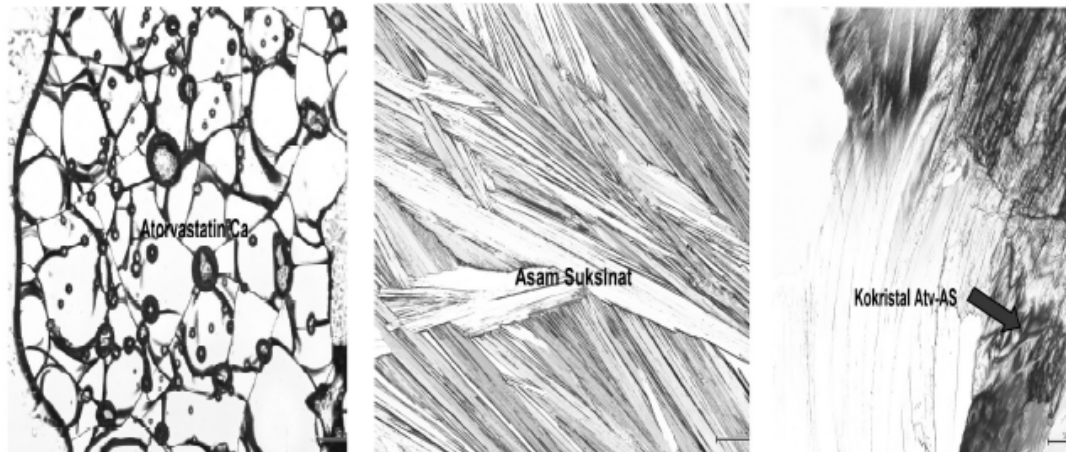
Gambar 5.2 Diagram fase Atv-AS

Dari hasil diagram fase tersebut diketahui bahwa diagram fase Atv-AS mempunyai dua titik eutektik yaitu Eu_1 $136,57^{\circ}\text{C}$ pada fraksi molar Atv 0,3 dan Eu_2 $120,96^{\circ}\text{C}$ pada fraksi molar Atv

0,5. Sedangkan profil kurva diagram fase Atv-AS mempunyai bentuk tipe W-shape yang mengindikasikan Atv dan AS membentuk kokristal Atv-AS (Stoler and Warner, 2015).

5.1.2 Hasil Skrining Pembentukan Kokristal Atv-AS Dengan Metode Kontak Panas

Hasil skrining pembentukan kokristal Atv-AS dengan metode kontak panas tampak pada gambar 5.3.

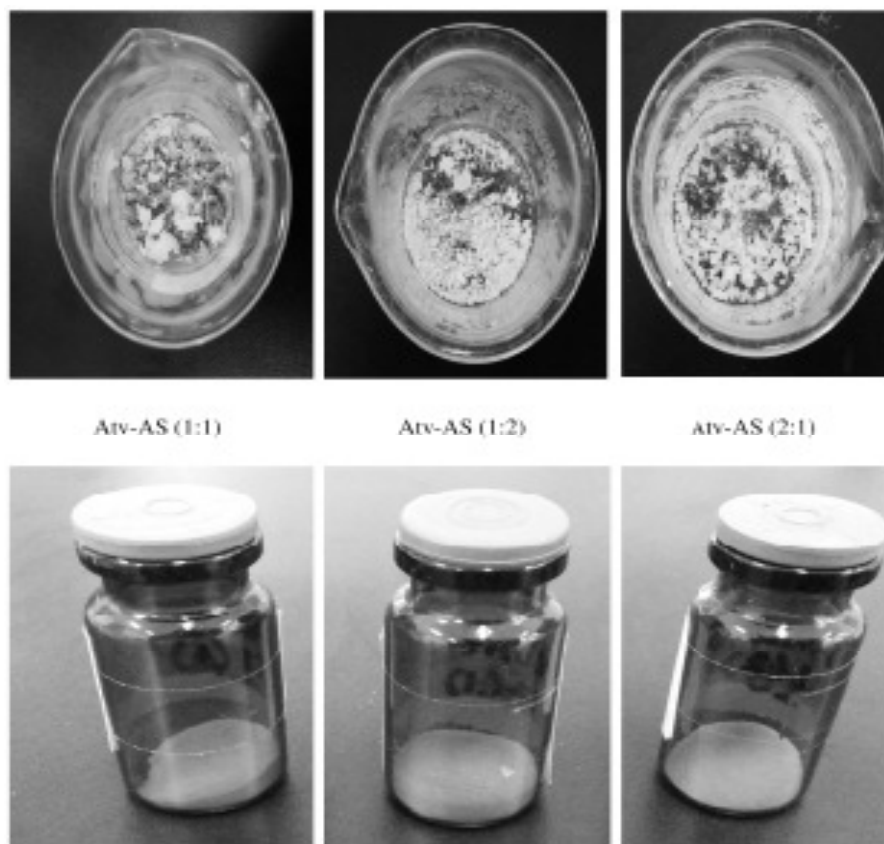


Gambar 5.3 Hasil skrining pembentukan kokristal Atv-AS dengan metode kontak panas

Hasil pada gambar menunjukkan bahwa solidifikasi dari leburan Atv mempunyai bentuk mikrostruktur tidak beraturan (*irregular*) sedangkan AS mempunyai bentuk lempeng bersilangan (*crossed plates*). Pada perlakuan kontak panas antara Atv dan AS didapatkan daerah kontak dengan bentuk mikrostruktur baru yang mengindikasikan pembentukan kokristal Atv-AS.

5.1.3 Hasil Preparasi Kokristal Atv-AS Dengan Metode Penguapan Pelarut

Kokristalisasi Atv-AS dengan metode penguapan pelarut dilakukan dengan menggunakan pelarut metanol. Hasil proses kokristalisasi tampak pada gambar 5.4.

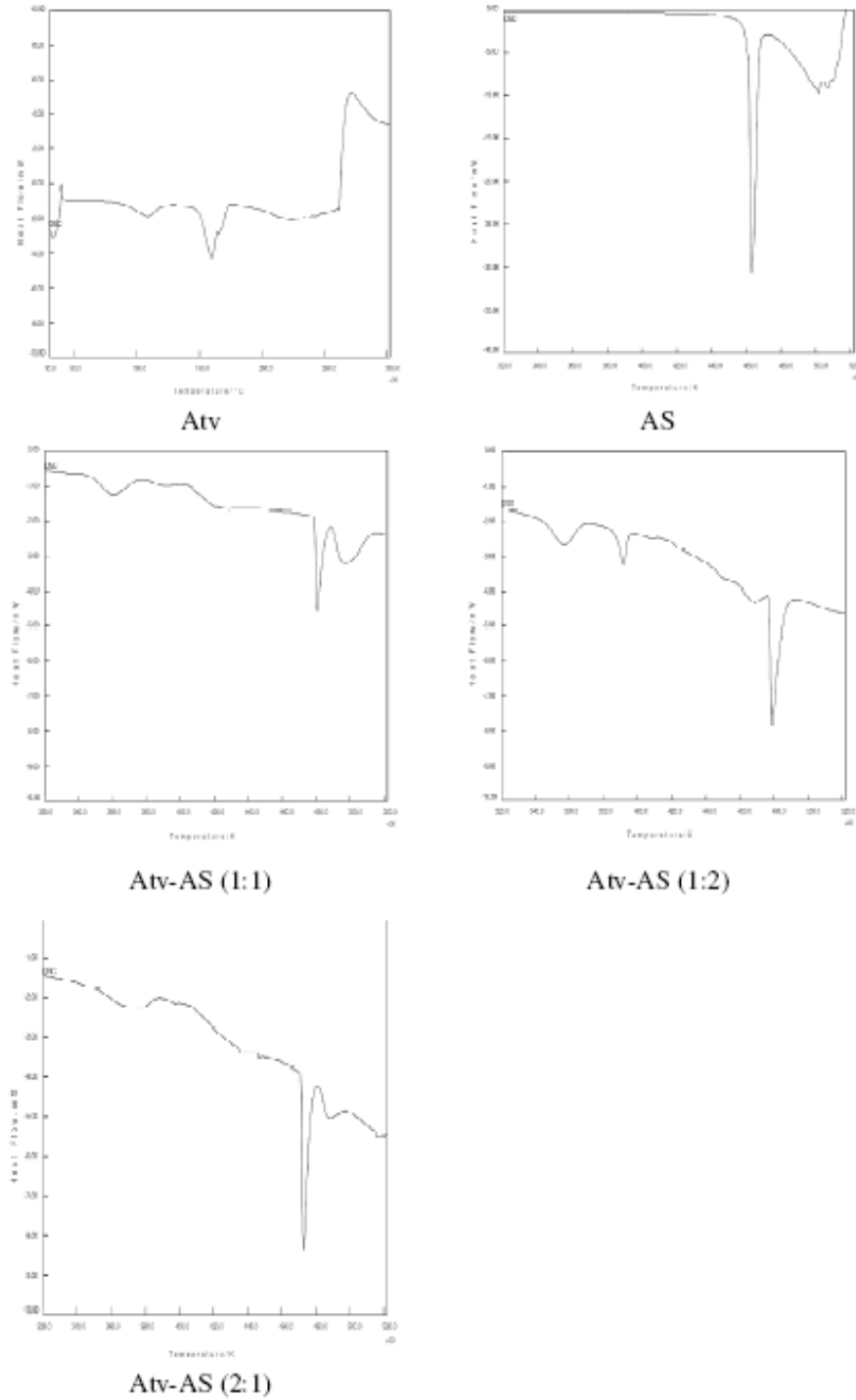


Gambar 5.4 Hasil preparasi kokristal Atv-AS

Preparasi kokristal Atv-AS dilakukan dengan metode penguapan pelarut dengan menggunakan pelarut metanol. Proses penguapan pelarut dilakukan pada suhu 30°C selama 7 x 24 jam.

5.1.4 Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AS dengan DSC

Hasil karakterisasi kokristal Atv-AS tampak pada gambar 5.5

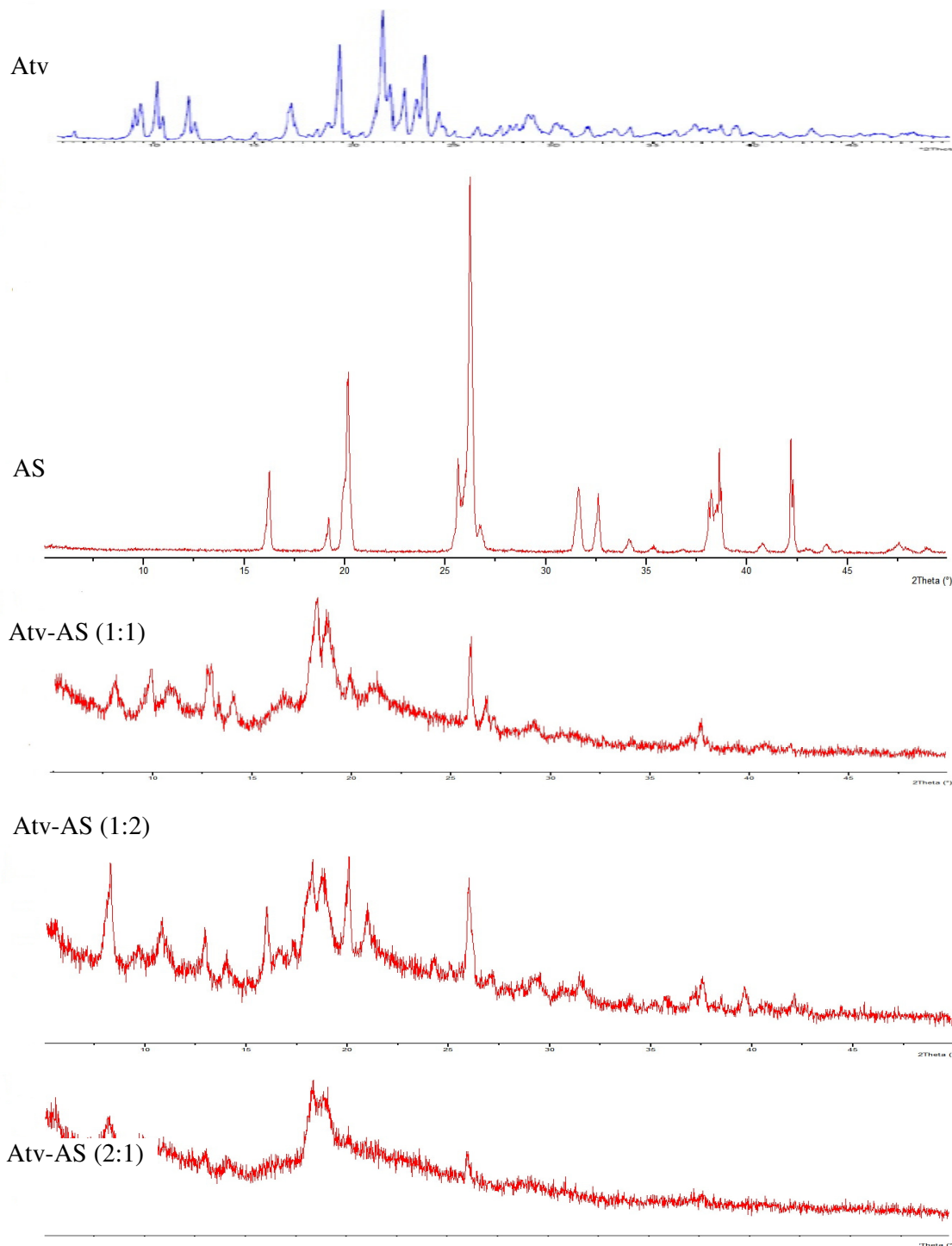


Gambar 5.5. Hasil karakterisasi kokristal Atv-AS dengan DSC

Kurva DSC Atv-AS menunjukkan bahwa pada semua formula terdapat puncak baru yang diduga merupakan puncak titik lebur dari hasil pembentukan kokristal antara Atv dan AS dengan titik lebur Atv-AS (1:1) ; Atv-AS (1:2) dan Atv-AS (2:1) berturut-turut adalah 205,9 ; 204,6 dan 198,4 °C. Namun pada kurva DSC Atv-AS (1:2) juga terdapat puncak baru pada 117, °C yang diduga merupakan puncak eutektik antara kokristal Atv-AS dengan Atv atau AS.

5.1.5 Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AS dengan XRD

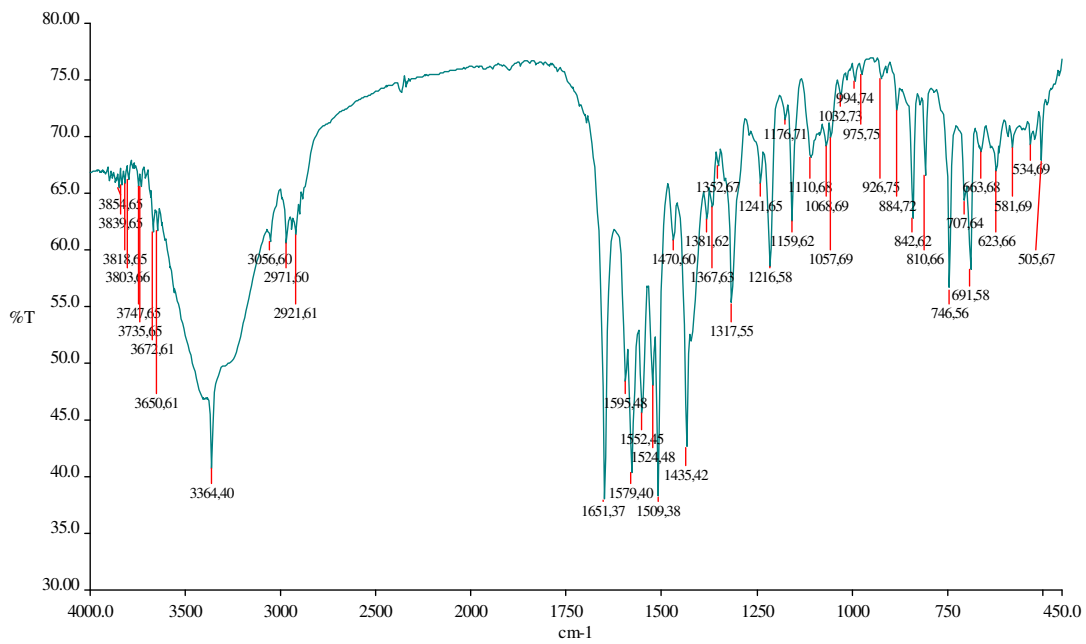
Hasil karakterisasi kokristal Atv-AS dengan XRD tampak pada gambar 5.6. Dari hasil karakterisasi dengan XRD diketahui bahwa kokristalisasi pada semua perbandingan Atv-AS mengindikasikan terbentuknya kokristal Atv-AS dengan ditandai munculnya puncak baru yaitu pada θ 18,2 ; 18,7 dan 13,0. Namun demikian pada Atv-AS (1:2) masih terdapat AS bentuk murni yang ditandai dengan masih adanya puncak pada θ 20,1. Begitu juga dengan Atv-AS (2:1) juga terbentuk kokristal Atv-AS namun masih terdapat Atv bentuk murni yang ditandai dengan masih adanya puncak pada θ 5,5. Disamping itu pada Atv-AS (2:1) membentuk campuran semikristalin yang ditandai dengan rendahnya intensitas dari puncak. Hal ini diduga karena Atv bentuk murni didalam campuran telah berubah menjadi bentuk amorf bercampur dengan Atv-As bentuk kokristal. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa perbandingan stoikiometris Atv-As yang dapat membentuk kokristal adalah (1:1).



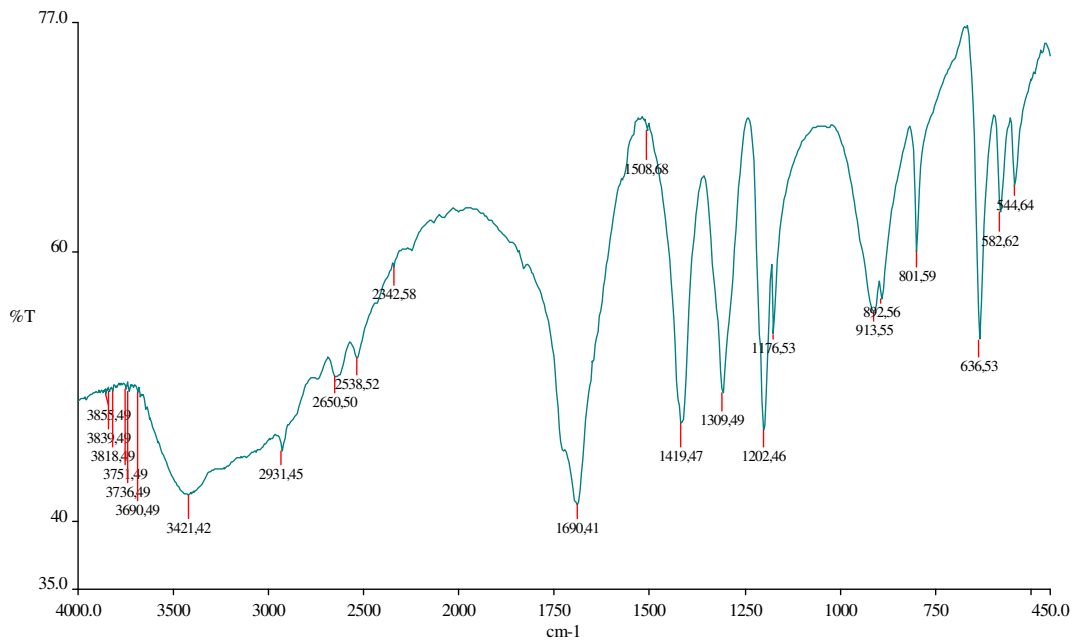
Gambar 5.6 Karakterisasi hasil kokristalisasi dengan XRD

5.1.6 Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AS dengan Spektroskopi FT-IR

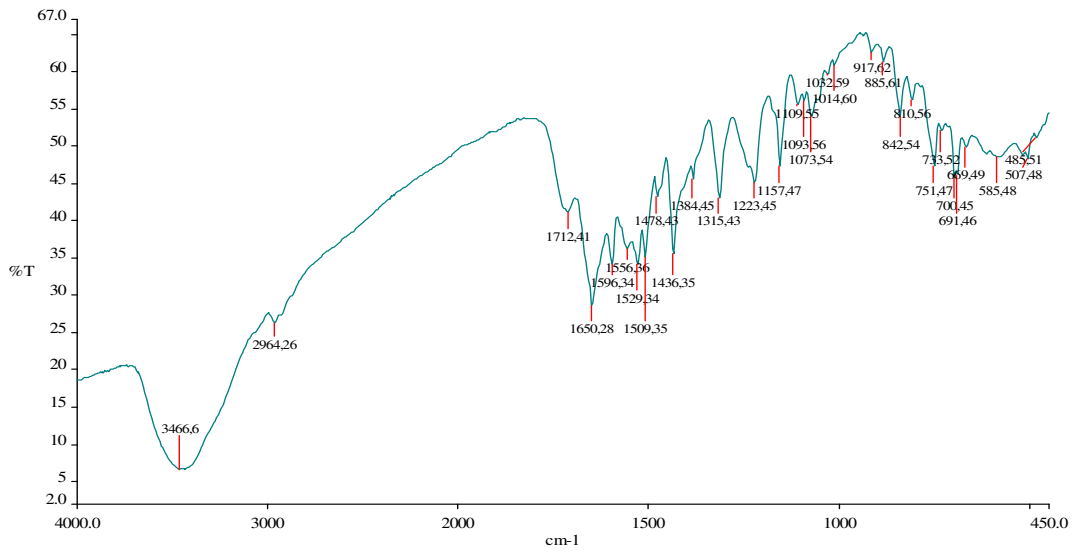
Hasil karakterisasi kokristal Atv-AS tampak pada gambar 5.7a-f.



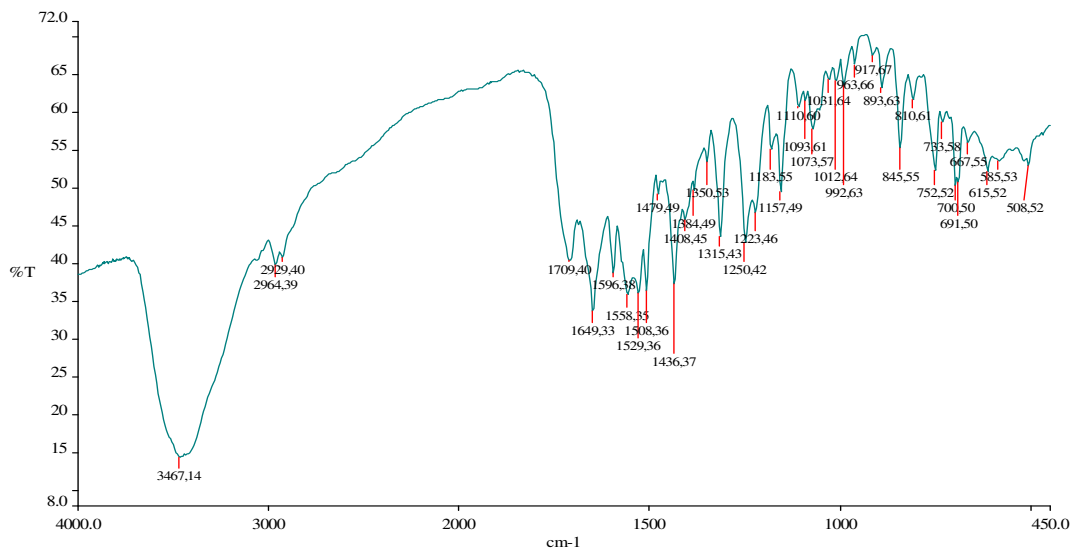
Gambar 5.7a Spektra FT-IR Atv



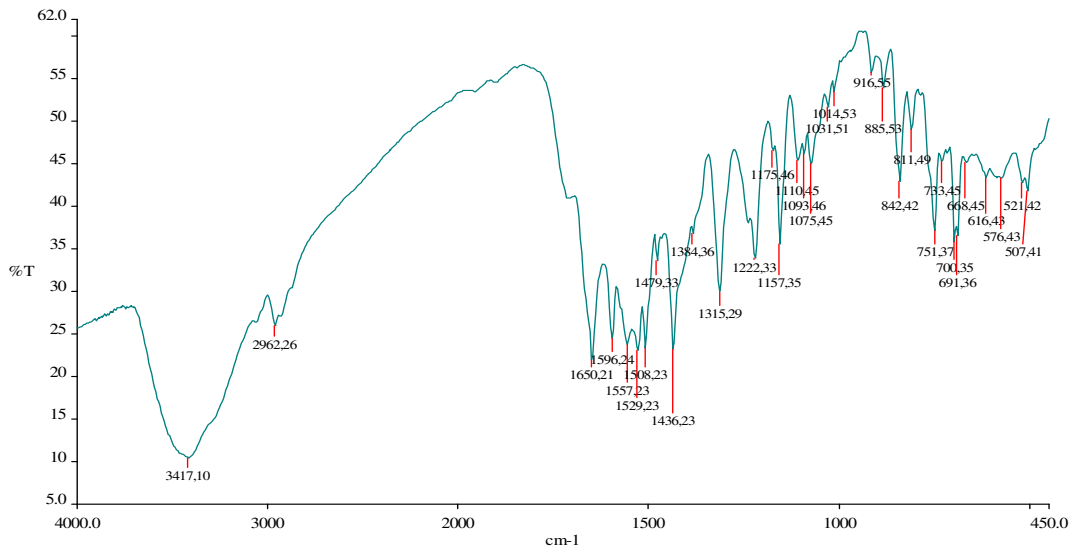
Gambar 5.7b Spektra FT-IR AS



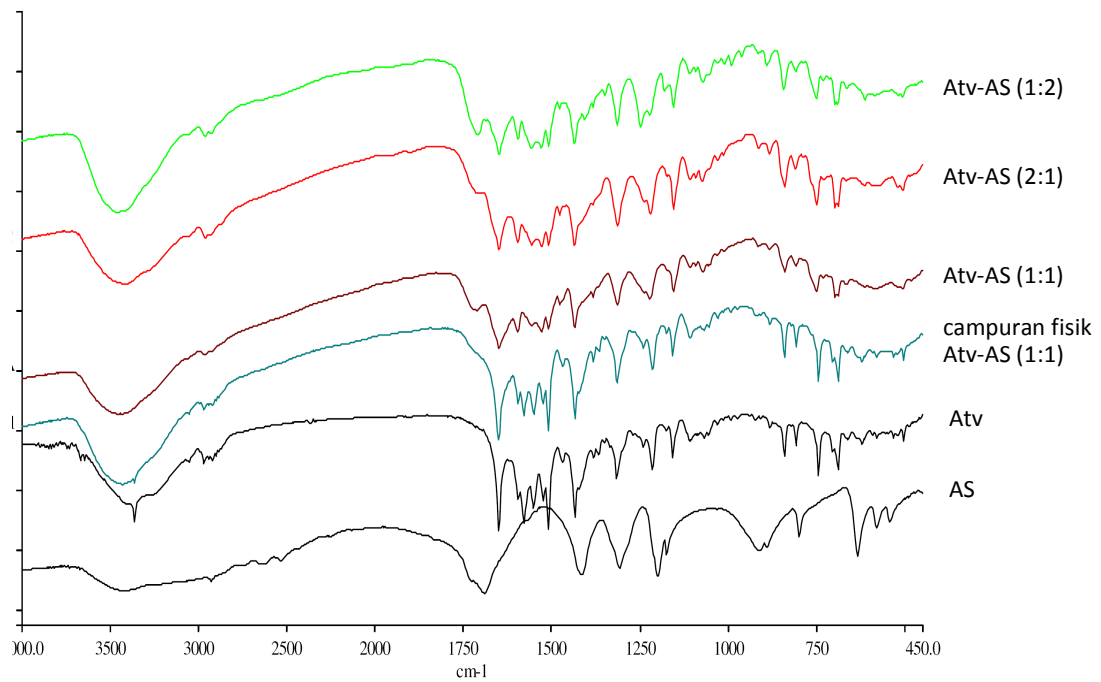
Gambar 5.7c Spektra Atv-AS (1:1)



Gambar 5.7d Spektra FT-IR Atv-AS (1:2)



Gambar 5.7e Spektra FT-IR Atv-AS (2:1)



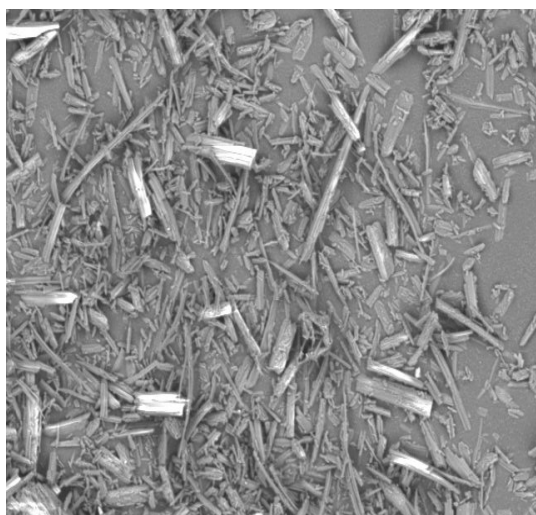
Gambar 5.7f Overlay spektra FTIR Atv, AS dan Atv-AS

Karakterisasi kokristal Atv-AS dengan FTIR menghasilkan spektra yang menunjukkan bahwa AS mempunyai puncak spektra spesifik pada bilangan gelombang 1690 cm⁻¹ yaitu menunjukkan

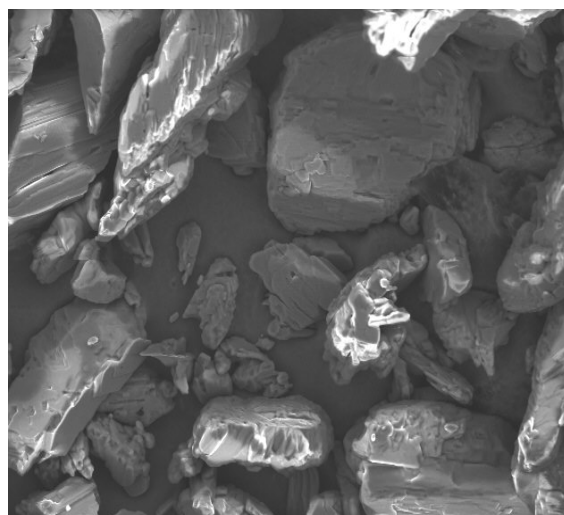
keberadaan karbonil dari gugus asam karboksilat. Kokristalisasi Atv-AS menyebabkan adanya interaksi antar molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AS. Hal ini ditunjukkan dengan adanya perubahan puncak spektra karbonil dari gugus karboksilat ke bilangan gelombang 1709-1712 cm^{-1} .

5.1.7 Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AS dengan SEM

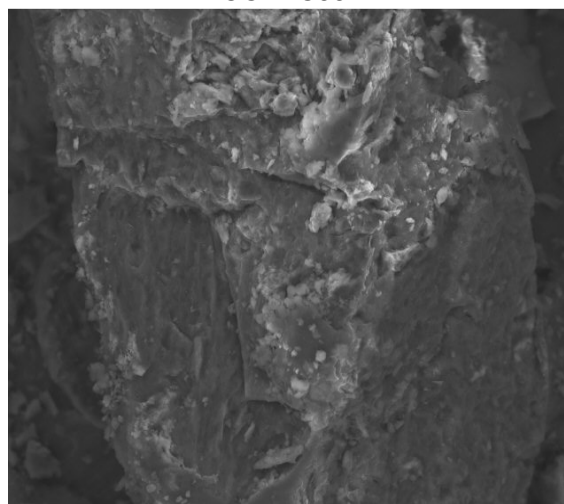
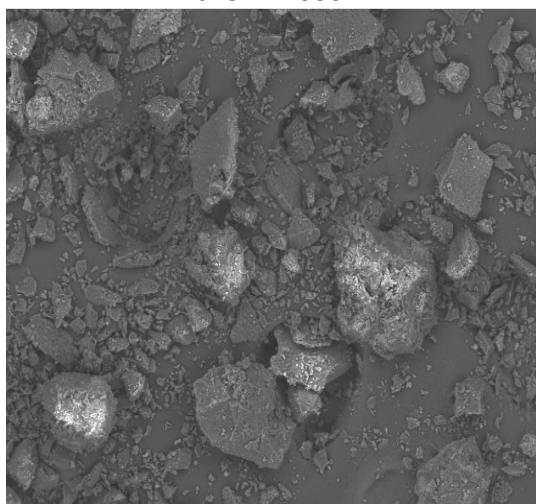
Hasil karakterisasi kokristal Atv-AS dengan SEM tampak pada gambar 5.8.a-b. Dari hasil tersebut tampak bahwa partikel Atv murni berbentuk batang sedangkan AS murni juga berbentuk batang dengan ukuran yang lebih besar jika dibandingkan dengan Atv. Partikel kokristal Atv-AS (1:1) pada gambar tampak berupa masa padat dengan tekstur permukaan kasar, sedangkan partikel kokristal Atv-AS (1:2) berupa partikel dengan tekstur berongga. Partikel kokristal Atv-AS (2:1) tampak sebagai masa padat dengan tekstur permukaan halus.



Atv 5 kv 1000x

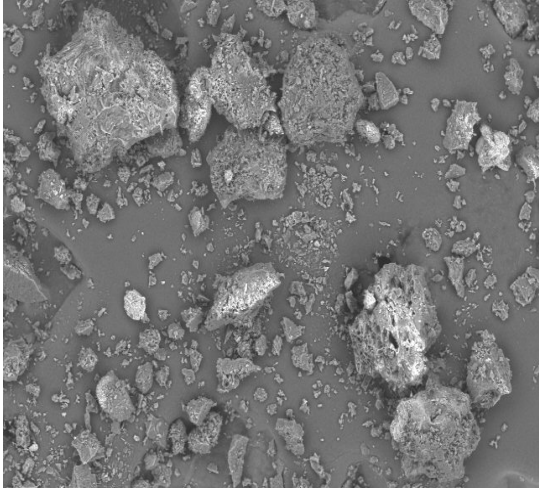


AS 5 kv 500x

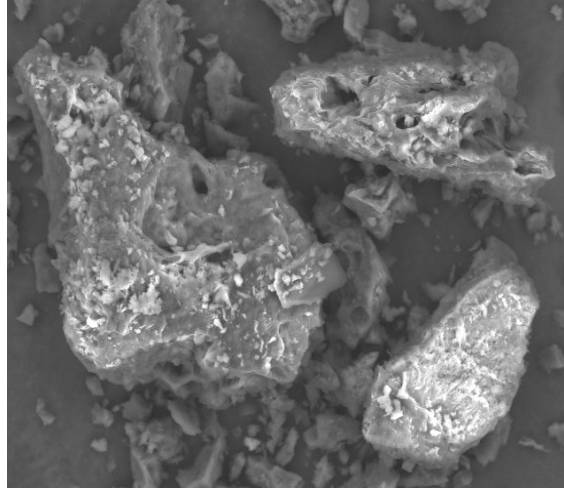


Gambar 5.8A Hasil karakterisasi Atv dan AS bentuk murni dengan SEM

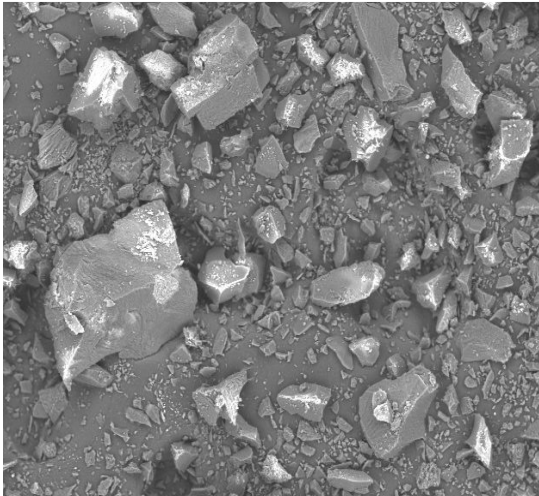
Atv-AS (1:1) 5 kv, 200x



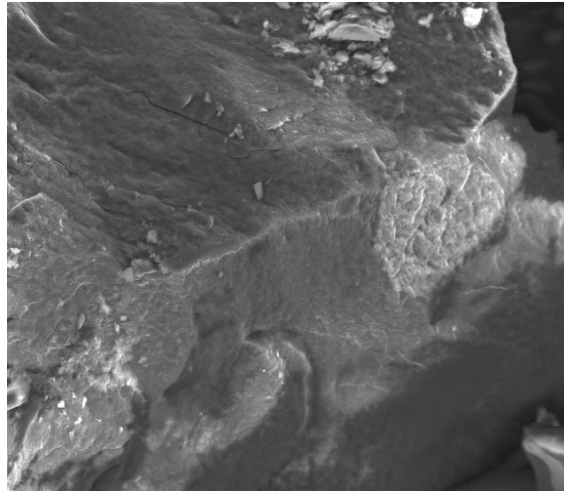
Atv-AS (1:1) 5 kv, 1000x



Atv-AS (1:2) 5 kv, 200x



Atv-AS (1:2) 5 kv, 1000x



Atv-AS (2:1) 5 kv, 200x

Atv-AS (2:1) 5 kv, 1000x

Gambar 5.8b Hasil karakterisasi kokristal Atv-AS dengan SEM

5.2 Hasil Kokristalisasi dan Karakterisasi Atv-AM

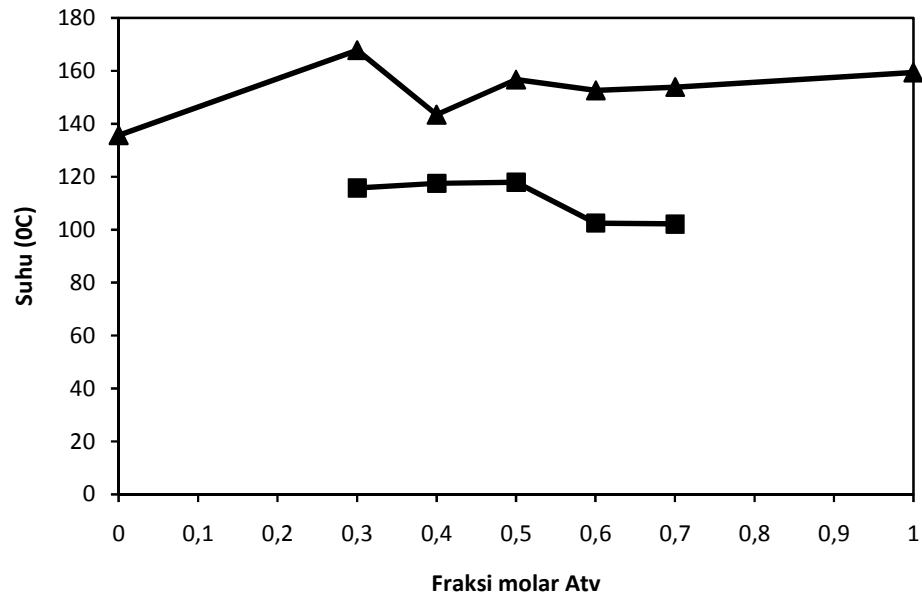
5.1.1 Hasil Pembuatan Diagram Fase Campuran Fisik Atv-AM

Dari hasil pemeriksaan dengan DSC sebagaimana tampak pada tabel 5.2 didapatkan bahwa AM mempunyai titik lebur $135,65^{\circ}\text{C}$. Pada kurva DSC dari campuran Atv-AM mempunyai dua puncak yang menunjukkan bahwa puncak pertama pada suhu lebih rendah adalah titik atau suhu eutektik campuran, sedangkan puncak kedua pada suhu lebih tinggi adalah titik lebur dari fraksi dominan dalam campuran.

Tabel 5.2 Puncak difraktogram DSC dari campuran fisik Atv-AM

Fraksi Molar AV	Puncak ke-1 ($^{\circ}\text{C}$)	Puncak ke-2 ($^{\circ}\text{C}$)
0,0	-	135,65
0,3	115.71	167.80
0,4	117.44	143.33
0,5	117.87	156.66
0,6	102.45	152.59
0,7	102.09	153.84
1,0		159,35

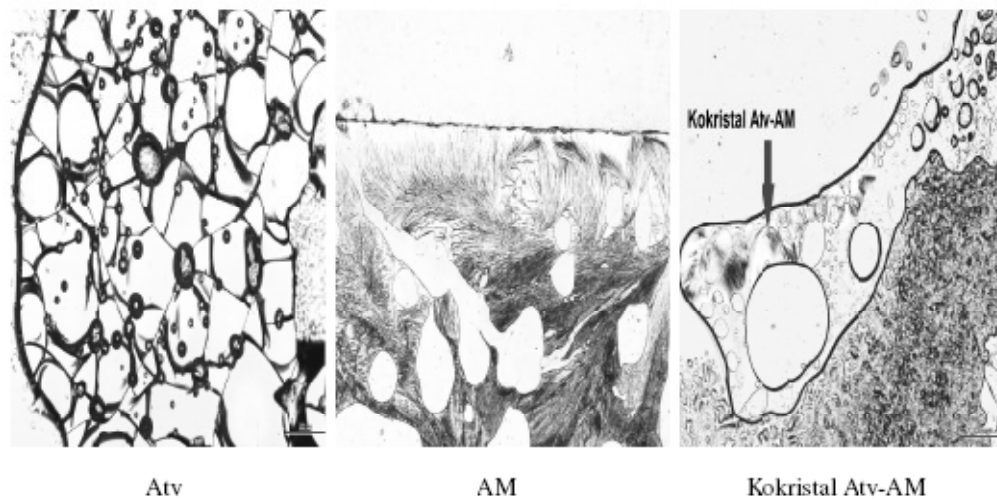
Dengan menggunakan data puncak difraktogram maka dapat disusun diagram fase campuran Atv-AM sebagaimana tampak pada gambar 5.8. Dari hasil diagram fase tersebut diketahui bahwa diagram fase Atv-AM mempunyai dua titik eutektik yaitu Eu_1 $117,44^{\circ}\text{C}$ pada fraksi molar Atv 0,4 dan Eu_2 $102,45^{\circ}\text{C}$ pada fraksi molar Atv 0,6. Sedangkan profil kurva diagram fase Atv-AM mempunyai bentuk tipe W-shape yang mengindikasikan Atv dan AM membentuk kokristal Atv-AS (Stoler and Warner, 2015).



Gambar 5.8 Diagram fase Atv-AM

5.2.2 Hasil Skrining Pembentukan Kokristal Atv-AM Dengan Metode Kontak Panas

Hasil skrining pembentukan kokristal Atv-AM dengan metode kontak panas tampak pada gambar 5.9.



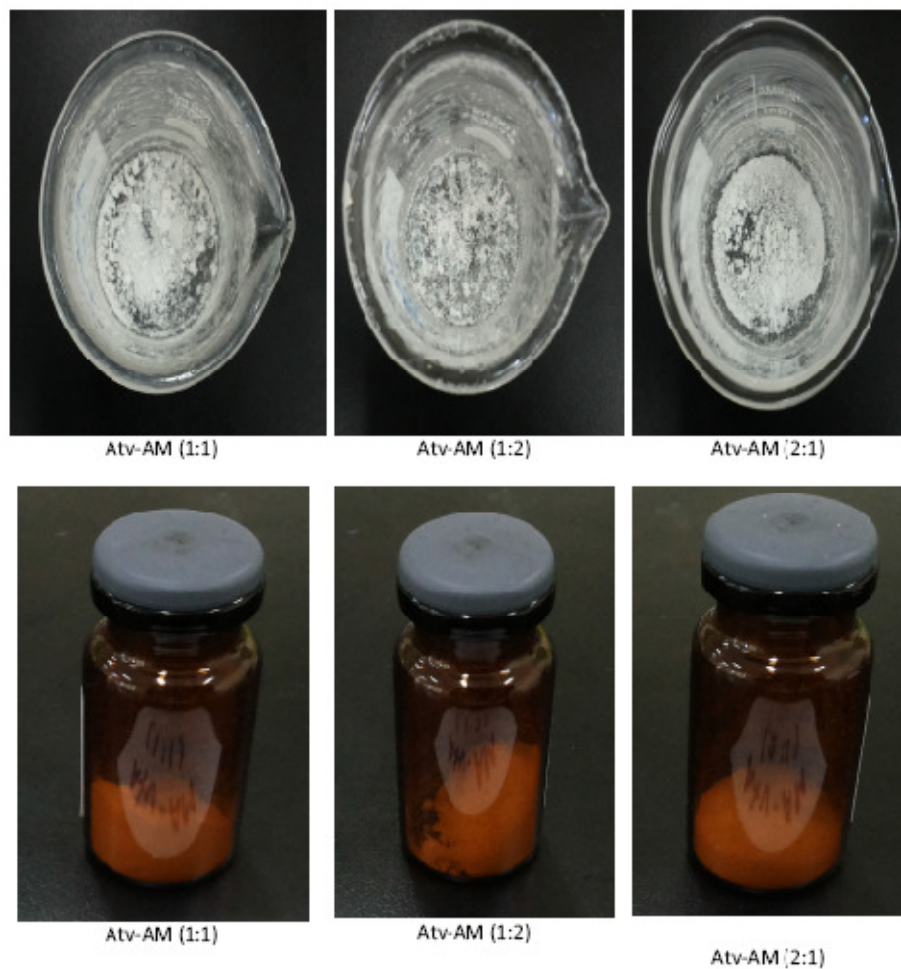
Gambar 5.9 Hasil skrining pembentukan kokristal Atv-AM dengan metode kontak panas

Hasil pada gambar menunjukkan bahwa solidifikasi dari leburan Atv mempunyai bentuk mikrostruktur tidak beraturan (*irregular*) sedangkan AM mempunyai bentuk jarum lembut. Pada

perlakuan kontak panas antara Atv dan AM didapatkan daerah kontak dengan bentuk mikrostruktur baru yang mengindikasikan pembentukan kokristal Atv-AM.

5.2.3 Hasil Preparasi Kokristal Atv-AM Dengan Metode Penguapan Pelarut

Kokristalisasi Atv-AM dengan metode penguapan pelarut dilakukan dengan menggunakan pelarut metanol. Hasil proses kokristalisasi tampak pada gambar 5.10.

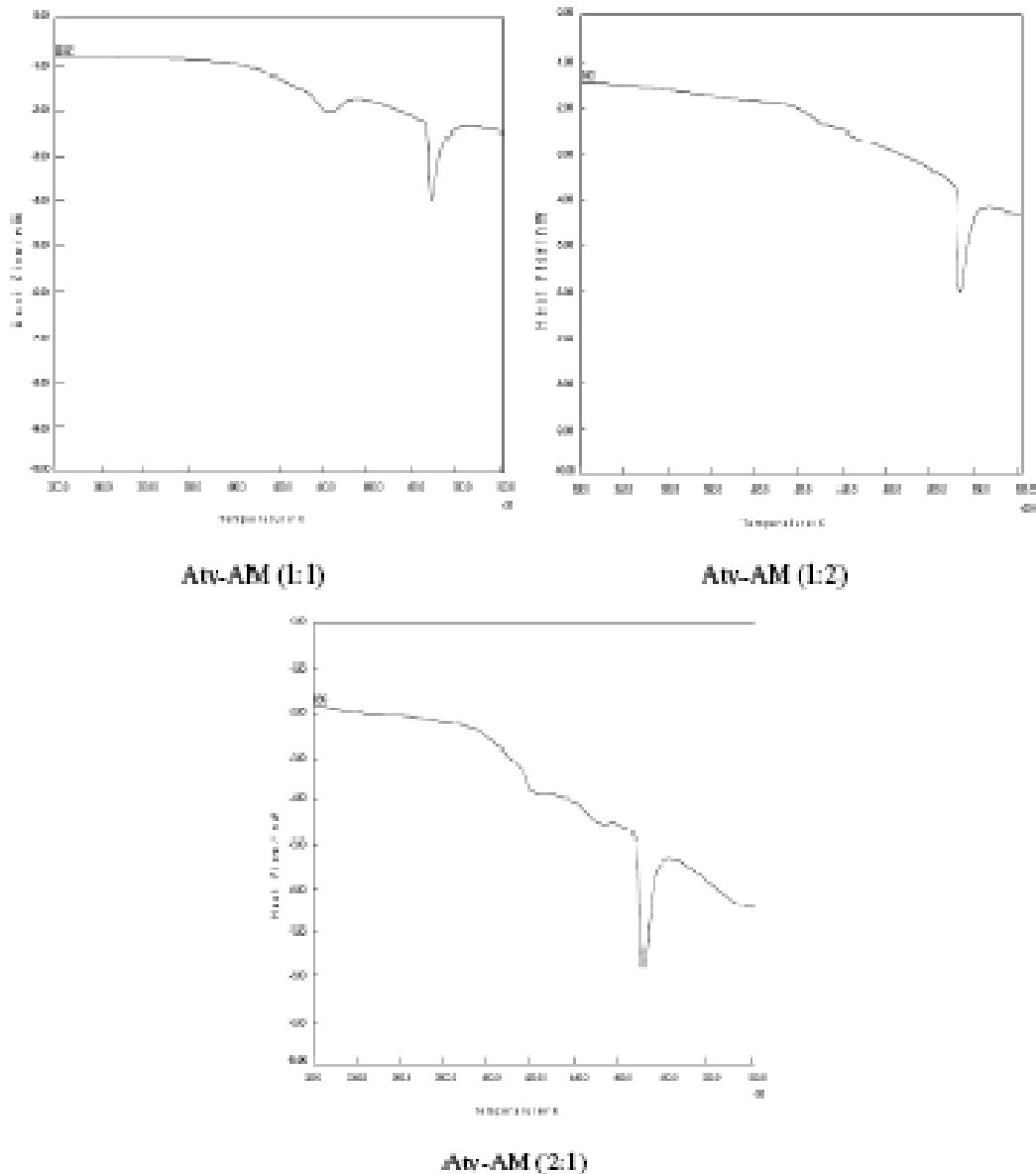


Gambar 5.10 Hasil preparasi kokristal Atv-AM

Preparasi kokristal Atv-AM dilakukan dengan metode penguapan pelarut dengan menggunakan pelarut metanol. Proses penguapan pelarut dilakukan pada suhu 30 °C selama 5 x 24 jam.

5.2.4 Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AM Dengan DSC

Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM tampak pada gambar 5.11.

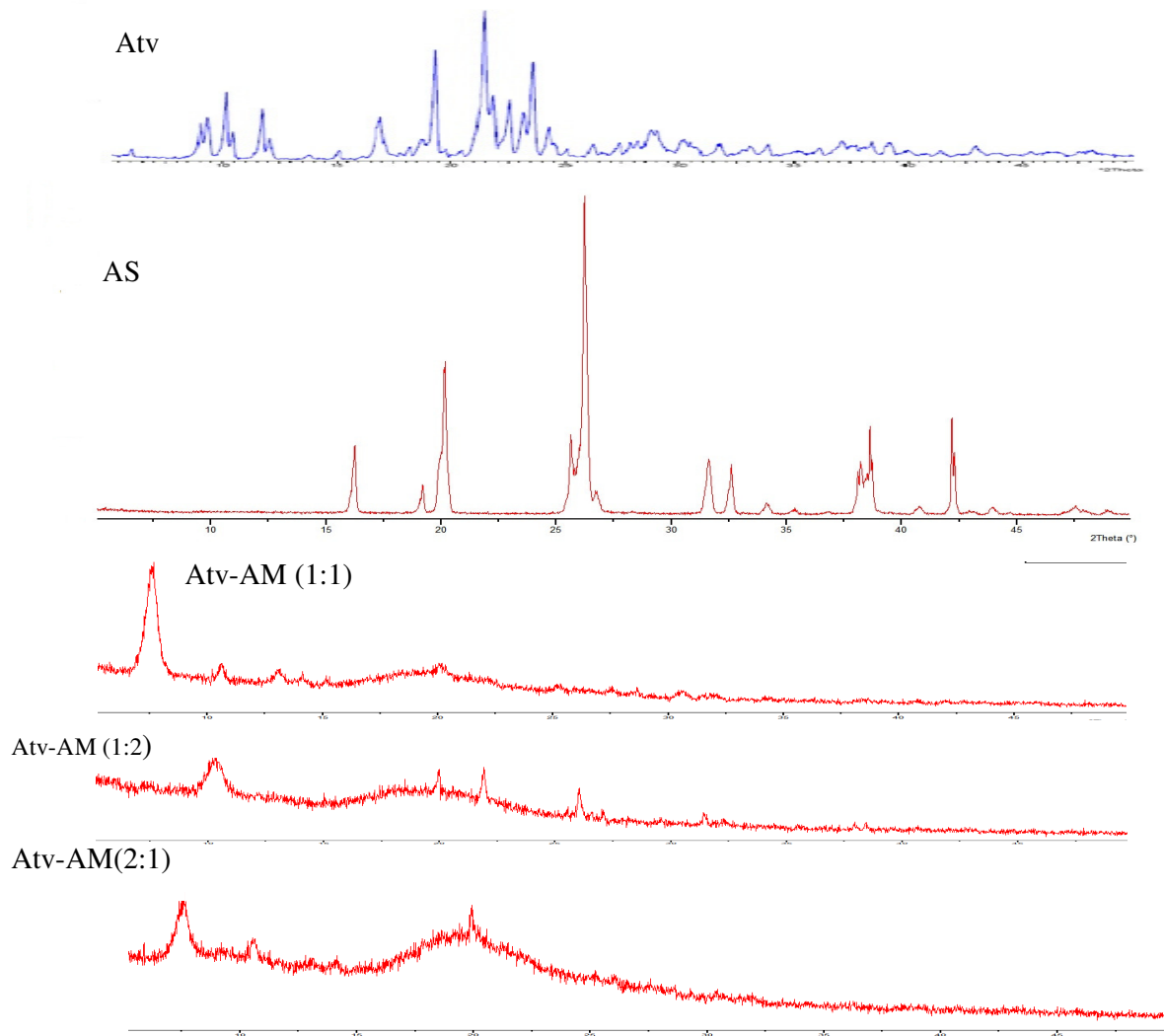


Gambar 5.11 Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan DSC

Kurva DSC Atv-AM menunjukkan bahwa pada semua formula terdapat puncak baru yang diduga merupakan puncak titik lebur dari hasil pembentukan kokristal antara Atv dan AM dengan titik lebur Atv-AM (1:1) ; Atv-AM (1:2) dan Atv-AM (2:1) berturut-turut adalah 204,6 ; 202,3 dan 199,2 °C. Namun pada kurva DSC Atv-AS (1:2) juga terdapat puncak baru pada 122 °C yang diduga merupakan puncak eutektik antara kokristal Atv-AM dengan Atv atau AM.

5.2.5 Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AM Dengan XRD

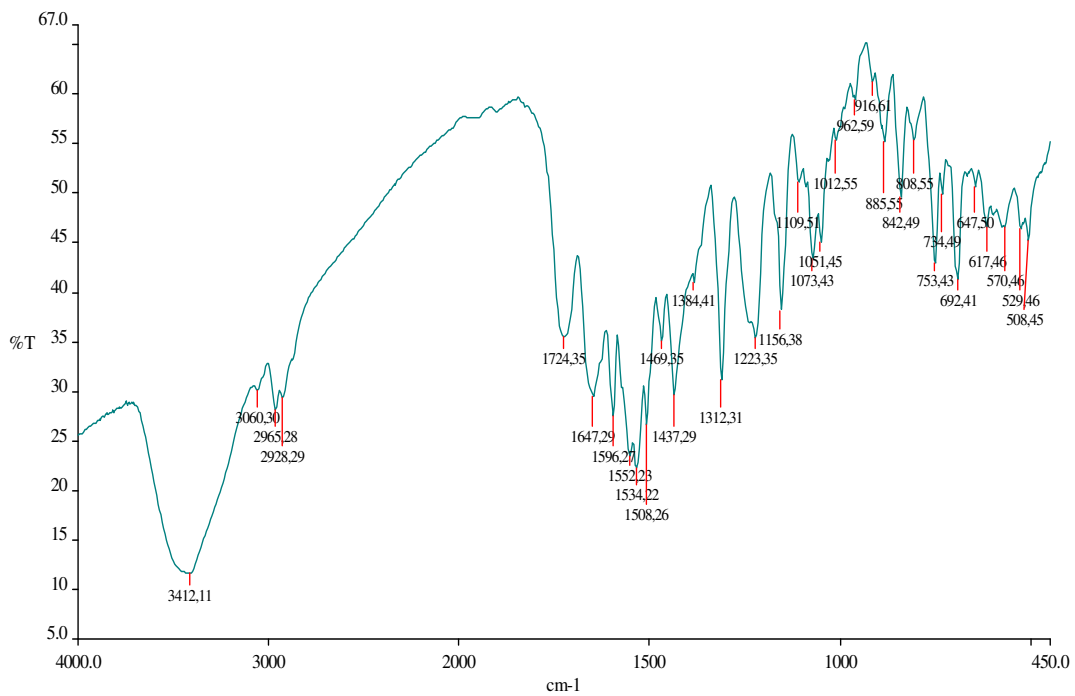
Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan XRD tampak pada gambar 5.12. Dari hasil karakterisasi dengan XRD diketahui bahwa kokristalisasi pada semua perbandingan Atv-AM mengindikasikan terbentuknya bahan semikristalin dengan ditandai tidak adanya puncak-puncak dengan intensitas diatas 200. Hal ini diperkirakan karena masih dominannya atorvastatin bentuk murni yang tidak membentuk kokristal dan berubah menjadi bentuk amorf. Namun demikian pada Atv-AM (1:2) terdapat puncak-puncak baru pada θ 19,9; 21,9 dan 26,0 yang mengindikasikan Atv-AM (1:2) membentuk kokristal. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa Atv-AM perbandingan (1:2) dapat membentuk kokristal Atv-AM.



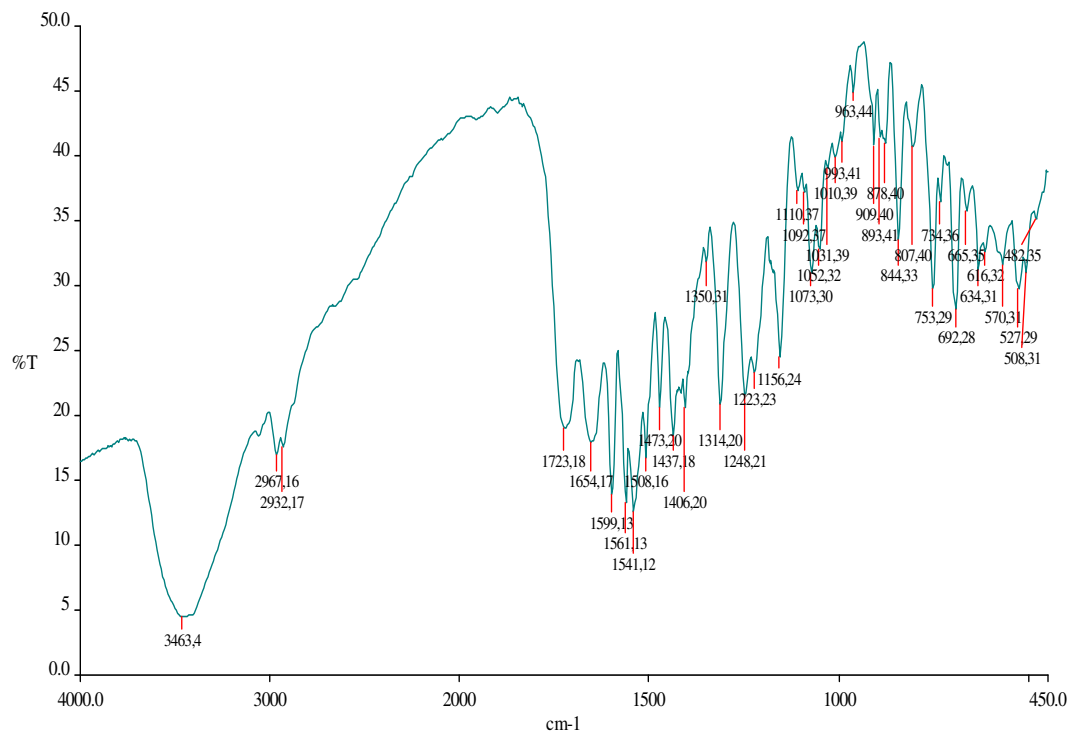
Gambar 5.12 Karakterisasi hasil kokristalisasi Atv-AM dengan XRD

5.2.6 Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AM Dengan Spektroskopi FT-IR

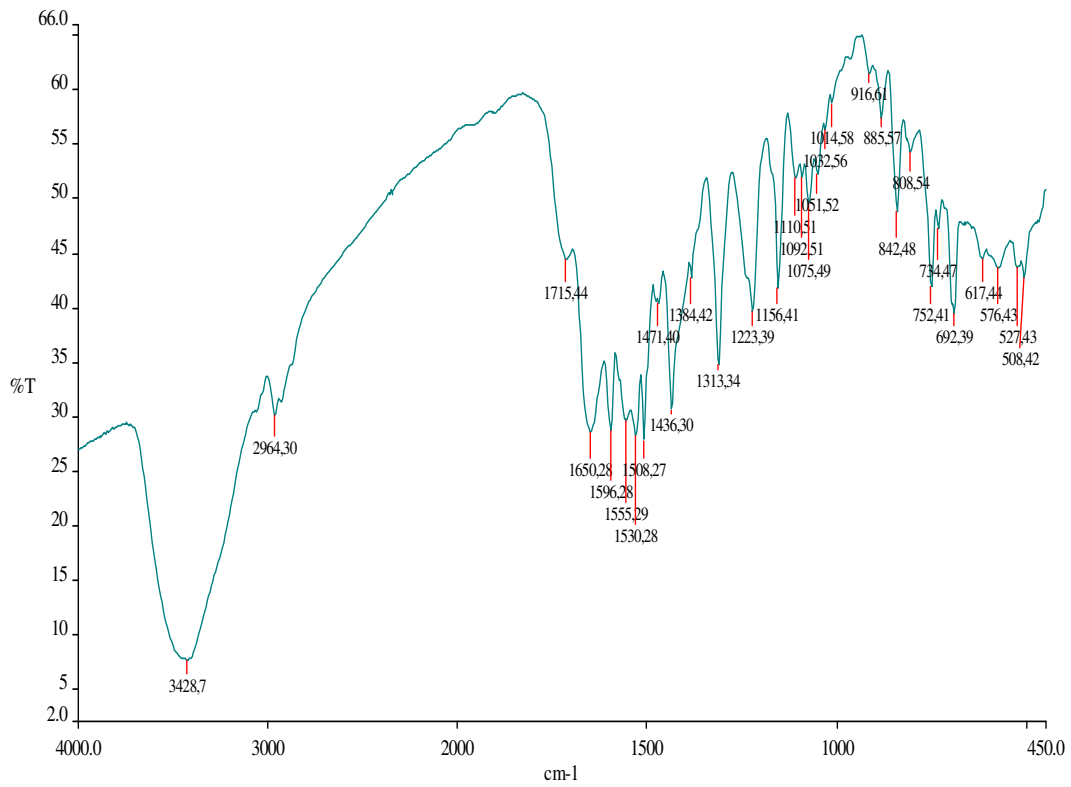
Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM tampak pada gambar 5.13a-d.



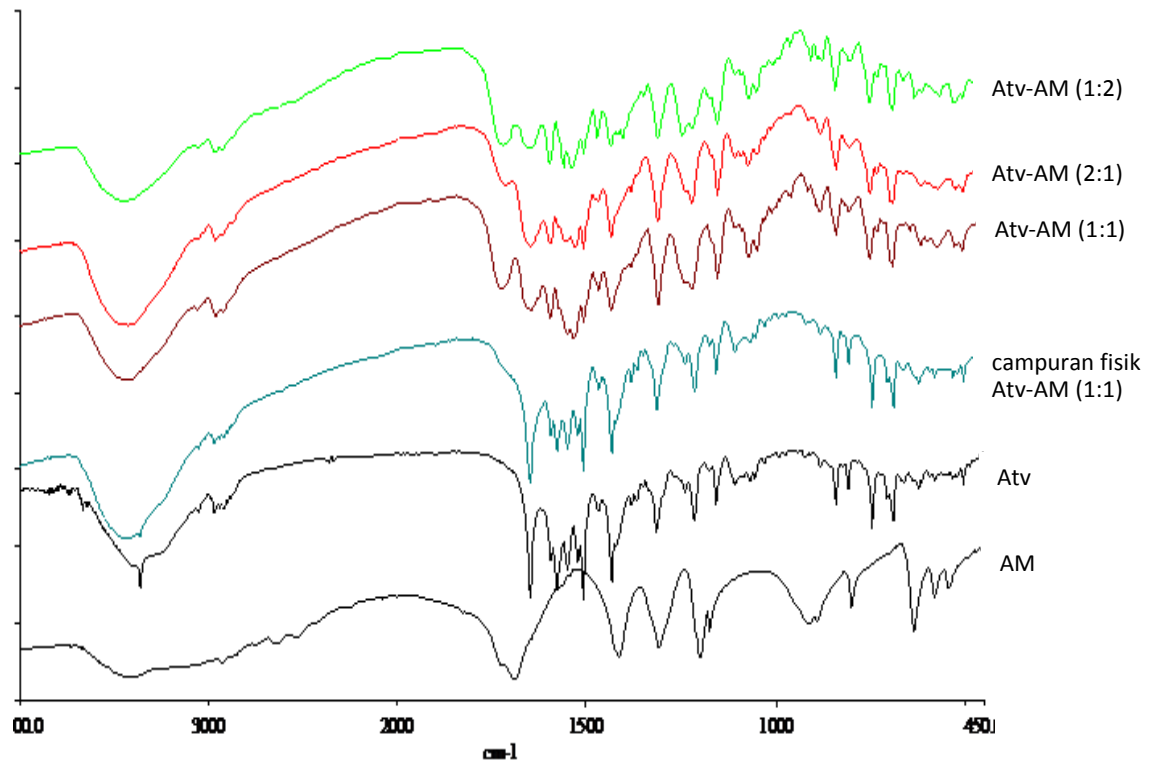
Gambar 5.13a Spektra Atv-AM (1:1)



Gambar 5.13b Spektra FT-IR Atv-AM (1:2)



Gambar 5.13c Spektra FT-IR Atv-AM (2:1)

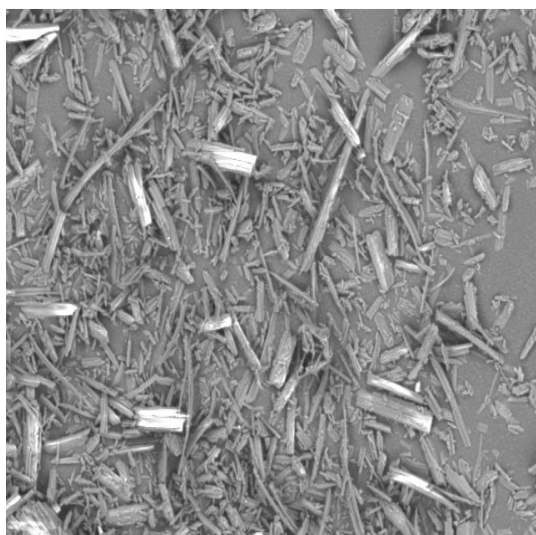


Gambar 5.13d Overlay spektra FTIR Atv, AM dan Atv-AM

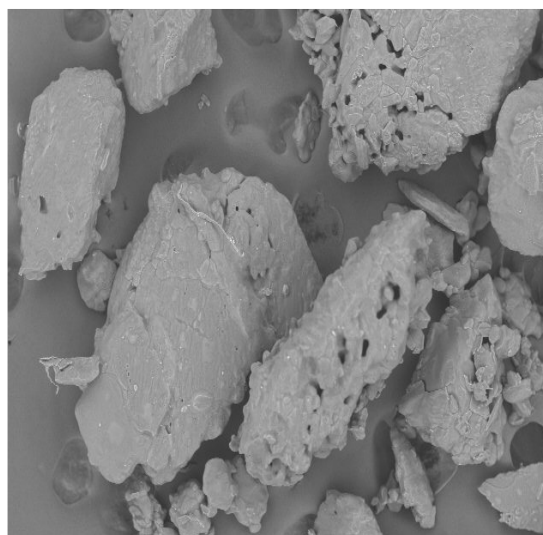
Karakterisasi kokristal Atv-AM dengan FTIR menghasilkan spektra yang menunjukkan bahwa AS mempunyai puncak spektra spesifik pada bilangan gelombang 1690 cm^{-1} yaitu menunjukkan keberadaan karbonil dari gugus asam karboksilat. Kokristalisasi Atv-AM menyebabkan adanya interaksi antar molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AM. Hal ini ditunjukkan dengan adanya perubahan puncak spektra karbonil dari gugus karboksilat ke bilangan gelombang $1709\text{-}1712\text{ cm}^{-1}$.

5.2.7 Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AM Dengan SEM

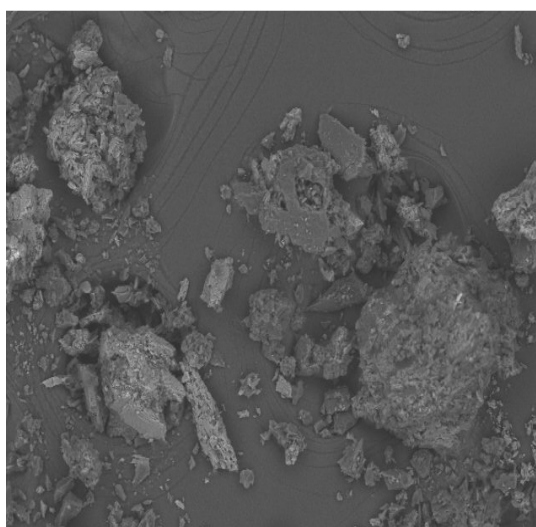
Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan SEM tampak pada gambar 5.14a-b.



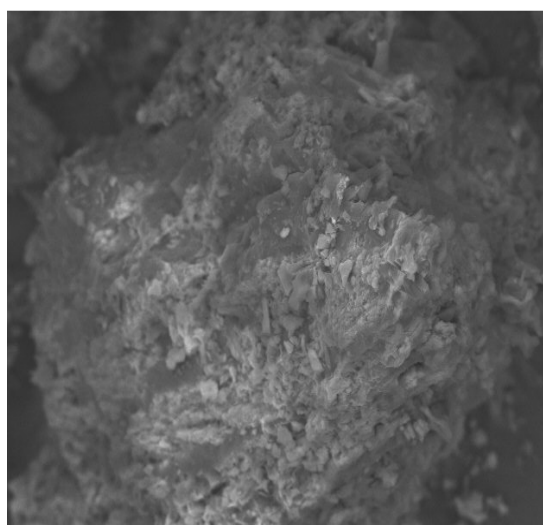
Atv 5 kv 1000x



AM 5 kv 500x

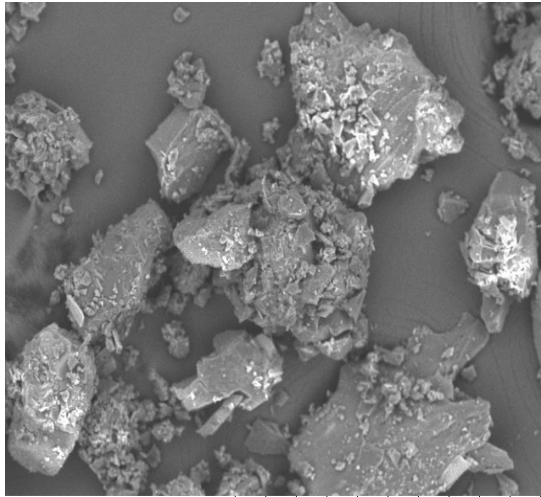


Atv-AM (1:1) 15 kv, 300x

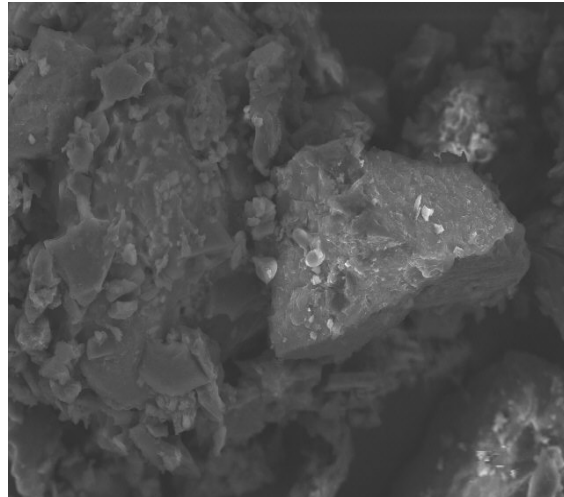


Atv-AM (1:1) 15 kv, 1000x

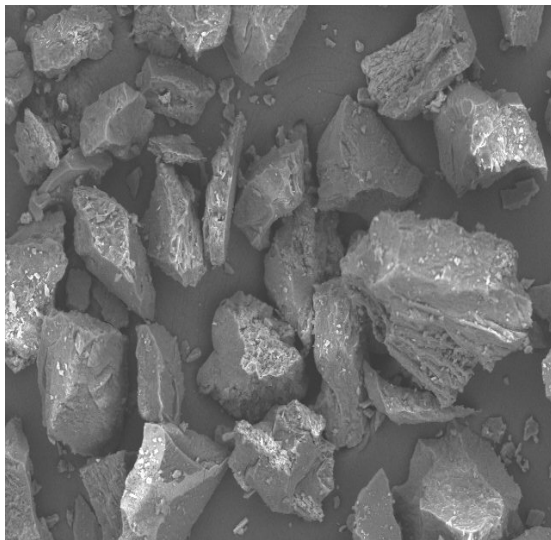
Gambar 5.14a Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan SEM



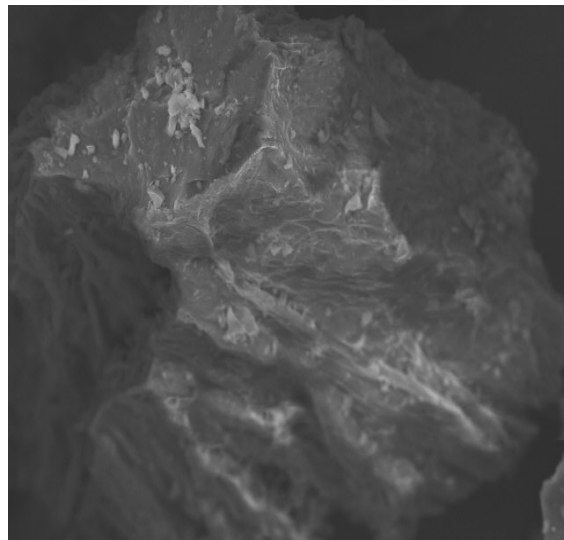
Atv-AM(1:2) 15 kv, 300x



Atv-AM (1:2) 15 kv, 1000x



Atv-AM (2:1) 15 kv, 300x



Atv-AS (2:1) 15 kv, 1000x

Gambar 5.14b Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan SEM

Dari hasil tersebut tampak bahwa partikel Atv murni berbentuk batang sedangkan AM murni juga berbentuk batang dengan ukuran yang lebih besar jika dibandingkan dengan Atv. Partikel kokristal Atv-AM (1:1) pada gambar tampak berupa partikel dengan tekstur permukaan kasar yang terbentuk dari partikel-partikel berukuran lebih kecil, sedangkan partikel kokristal Atv-AM (1:2) berupa partikel yang tersusun dari partikel berbentuk plat berukuran lebih kecil. Partikel kokristal Atv-AM (2:1) tampak sebagai masa padat dengan tekstur permukaan halus dengan ukuran yang relatif seragam. Perbandingan Atv-AM akan mempengaruhi proses kristalisasi kokristal sehingga menghasilkan bentuk dan ukuran partikel kokristal Atv-AM yang berbeda.

BAB VI. RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA

Penelitian pada Tahun I yang telah dilakukan didapatkan hasil antara lain yaitu 1) prosedur preparasi kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM, 2) data karakterisasi kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM, 3) sifat termodinamika kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM. Rencana tahapan penelitian selanjutnya pada Tahun II adalah 1) preparasi kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM dengan menggunakan prosedur tahun I, 2) studi kinetika kelarutan kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM 3) studi kecepatan disolusi serbuk kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM dan 4) studi disolusi intrinsik kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM.

BAB VII. KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan pada Tahun I dapat ditarik beberapa kesimpulan yaitu :

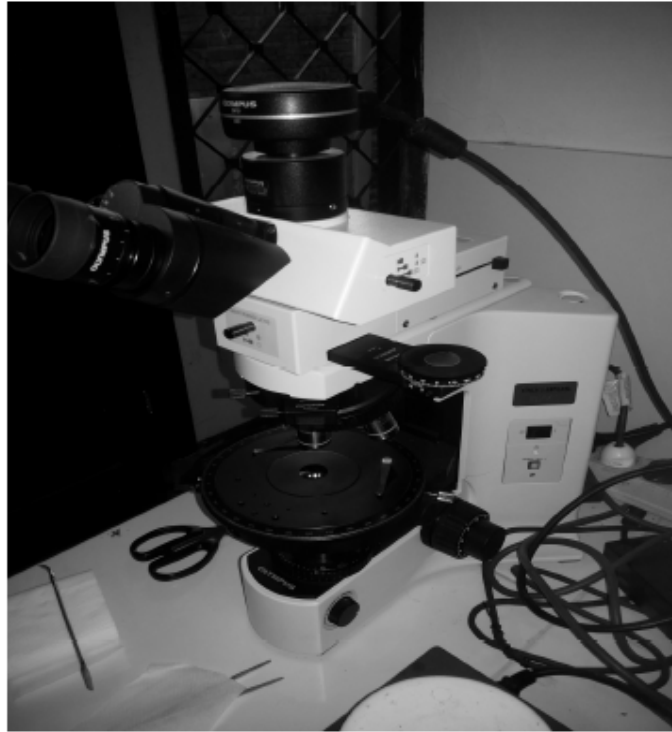
1. Metode diagram fase dan metode kontak panas dapat digunakan untuk skrining pembentukan kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM.
2. Dengan metode diagram fase dan metode kontak panas diketahui bahwa Atv dan AS dapat membentuk kokristal dengan titik eutektik Eu_1 136,57 °C pada fraksi molar Atv 0,3 dan Eu_2 120,96 °C pada fraksi molar Atv 0,5. Sedangkan Atv dan AM dapat membentuk kokristal dengan titik eutektik yaitu Eu_1 117,44 °C pada fraksi molar Atv 0,4 dan Eu_2 102,45 °C pada fraksi molar Atv 0,6.
3. Atv dan AS dengan metode penguapan pelarut (metanol) dapat membentuk kokristal Atv-AS yang berdasarkan hasil karakterisasi dengan DSC diketahui bahwa titik leburnya adalah 205,9 ; 204,6 dan 198,4 °C, tergantung pada perbandingan Atv dan AS. Berdasarkan hasil karakterisasi dengan XRD diketahui perbandingan stoikimometris Atv dan AS yang dapat membentuk kokristal Atv-AS adalah (1:1) yang ditunjukkan dengan munculnya puncak baru yaitu pada θ 18,2 ; 18,7 dan 13,0. Pembentukan kokristal Atv-AS diduga melalui interaksi ikatan hidrogen antara molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AS yang ditunjukkan dari hasil karakterisasi dengan FTIR yaitu adanya perubahan puncak spektra karbonil gugus karboksilat AS dari bilangan gelombang 1690 cm^{-1} menjadi 1709-1712 cm^{-1} . Sedangkan pada kokristalisasi dan karakterisasi Atv-AM didapatkan hasil yaitu Atv dan AM dapat membentuk kokristal dengan titik titik lebur 199,2 - 204,6 °C tergantung pada perbandingan Atv dan AM.

DAFTAR PUSTAKA

- Anwar, M., Warsi, M.H., Mallick, N., Akhter, S., Gahoi, S., Jain a, J.K., Talegaonkar, S., Ahmad, F.J., Khar, R.K., 2011. Enhanced bioavailability of nano-sized chitosan–atorvastatin conjugate after oral administration to rats, *Europ. J. of Pharm. Sci.*, Vol. 44, p. 241–249
- Brown, R., 2012. *Investigating Pharmaceutical Co-crystals As a Means To Improve The Solubility Of a Drug*. Thesis. University of Kansas
- Chadha, R., Kuhad, A., Arora, P., Kishor, S., 2012. Characterisation and evaluation of pharmaceutical solvates of Atorvastatin calcium by thermoanalytical and spectroscopic studies, *Chem., Cent., J.*, 6 (114), p. 1-15.
- Grossjohann, C., Eccles, K.S., Maguire, A.R., Lawrence, S.E., Tajber, L., Corrigan, O.I., Healy, A.M., 2012. Characterisation, solubility and intrinsic dissolution behaviour of benzamide : dibenzyl sulfoxide cocrystal, *Int. J. of Pharm.*, Vol. 422, p. 24– 32
- Gubbi, S.R., Jarag, R., 2010. Formulation and characterization of atorvastatin calcium liquisolid compacts, *Asian J. of Pharm. Sci.*, 5 (2), p. 50-60
- Kadu,P.J., Kushare, S.S., Thacker, D.D., Gattani, S.G., 2011. Enhancement of oral bioavailability of atorvastatin calcium by self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), *Pharm. Dev. and Tech.*, Vol. 16(1), p. 65–74
- Kim, J.S., Kim, M.S., Park, H. J., Jin, S. J., Lee, S., Hwang, S. J., 2008. Physicochemical properties and oral bioavailability of amorphous atorvastatin hemi-calcium using spray-drying and SAS process, *Int. J. of Pharm.*, 359, p. 211–219
- Kim, M.S., Jin, S.J., Kim, J.S., Park, H.J., Song, H.S., Neubert, R.H., Hwang, S.J., 2008. Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process, *European J. of Pharm. and Biopharm.*, 69, p. 454–465
- Kumar, G.S.S., Seethalakshmi, P.G., Bhuvanesh, N., Kumaresan, S., 2013. Cocrystals of caffeine with formylphenoxyaliphatic acids: Syntheses, structural characterization, and biological activity. *J. of Mol. Struct.*, 1034, pp. 302–309
- Narasaiah, L., Reddy, K., Kumar,R., Kumar, K., Raju, Kumar, S., Reddy., V., 2010. Improved dissolution rate of Atorvastatin calcium using solid dispersions with PEG-4000, *J. Chem. Pharm. Res.*, Vol. 2(3), p.304-311
- Ober, C.A., Gupta, R.B., 2012. Formation of Itraconazole–Succinic Acid Cocrystals by Gas Antisolvent Cocrystallization. *Pharm Sci Tech*,13, p.1396-406

- Patela, J.R., Carlton, R.A., Needham, T.E., Chichester, C.O., Vogt, F.G., 2012. Preparation, structural analysis, and properties of tenoxicam cocrystals, *Int. J. of Pharm.*, Vol. 436, p.685– 706
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., Trappitt, G., 2011. Pharmaceutical cocrystals : An overview, *Int. J. of Pharm.*, 419, p. 1– 11
- Rao, S. K., Prasad, T., Mohanta, G. P., Manna, P. K.,2011. An Overview of Statins as Hypolipidemic Drugs, *Int. J. of Pharm. Sci. and Drug Res.*, Vol. 3(3), p. 178-183
- Shayanfar, A., Ghavimi, H., Hamishehkar, H., Jouyban, A., 2013. Coamorphous Atorvastatin Calcium to Improve its Physicochemical and Pharmacokinetic Properties, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, Vol. 16 (4), p. 577 – 587.
- Stoler, E., Warner, J.C., 2015. Non-covalent derivatives: cocrystals and eutectics. *Molecules*, 20, p.14833-48
- Tsutsumi, S., Iida, M., Tada,N., Kojima, T, Ikeda, Y., Moriwaki, T., Higashi, K., Moribe, K., Yamamoto, K., 2011. Characterization and evaluation of miconazole salts and cocrystals for improved physicochemical properties, *Int. J. of Pharm.*, Vol. 421, p. 230– 236.
- Zhang, H.X., Wang, J.X., Zhang, Z.B., Le, Y., Shen, Z.G., Chen, Z.F., 2009. Micronization of atorvastatin calcium by antisolvent precipitation process. *Int J Pharm.*,374, p.106-13

Lampiran 1 Peralatan Utama Penelitian



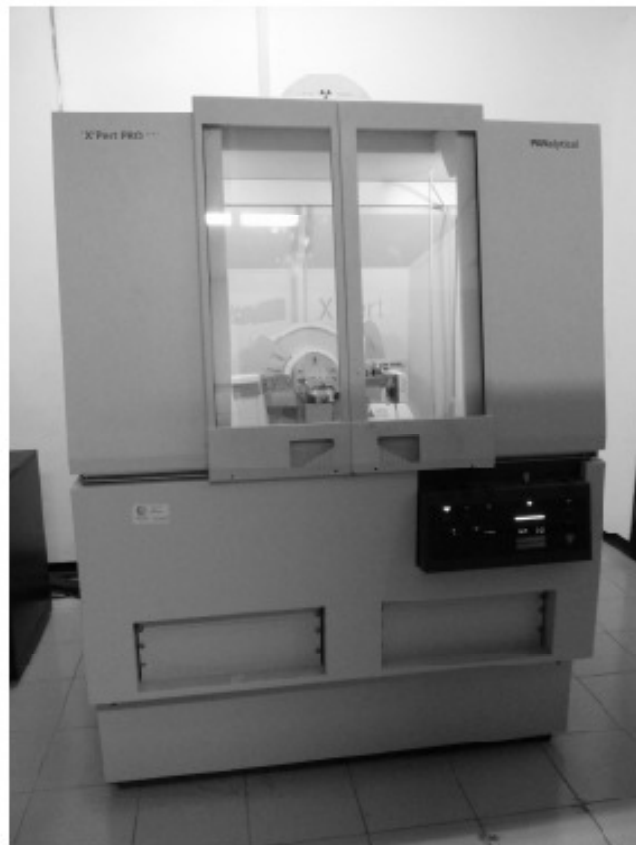
Mikroskop Polarisasi (Olympus BX41)



DSC (Rigaku DSC)



FTIR (Perkin FT-IR)



XRD (Philip Xpert diffractometer)



SEM (Hitachi Tabletop Microscope TM3000)

Lampiran 2. Personalia Penelitian

No	Nama / NIDN	Instansi Asal	Bidang Ilmu	Alokasi Waktu (jam/mgg)	Uraian Tugas
1	Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt. NIDN : 0024077603	Fak. Farmasi UNEJ	Ilmu Farmasi	15	- Koordinator penelitian - Preparasi kokristal - Karakterisasi ko kristal - Uji kelarutan - Uji disolusi intrinsik
2	Budipratiwi Wisudyaningsih, S.Farm., M.Sc., Apt. NIDN : 0027128101	Fak. Farmasi UNEJ	Ilmu Farmasi	12	- Anggota Peneliti : - Karakterisasi ko kristal - Uji kelarutan - Uji disolusi intrinsik
3	Ni Putu Frida Oktaningtias Widiarthi, S.Si. NIP. 199110112014042002	CDAST UNEJ	Sarjana Sains	6	Teknisi/laboran

Lampiran 3. Luaran Penelitian

- 1. Artikel Ilmiah pada Jurnal Internasional (Sumitted 22/10/2015)**
- 2. Prototipe produk**
- 3. Draf Artikel Ilmiah pada Jurnal Internasional**
- 4. Draf Artikel Ilmiah pada Seminar Nasional**

Asian Journal of Pharmaceutics



Journal on Web

Dear Dr. Wicaksono,

Asian Journal of Pharmaceutics has received your manuscript entitled "Thermodynamic and thermomicroscopy study of atorvastatin calcium-succinic acid binary mixtures" for consideration for publication. The reference number for this manuscript is "AJP 93 15". Kindly quote this in correspondence related to this manuscript.

The manuscript is being reviewed for possible publication with the understanding that it is being submitted to one journal at a time and have not been published, simultaneously submitted, or already accepted for publication elsewhere either as a whole or in part. Online submission of this article implies that the corresponding author has the written consent from all the contributors to act as corresponding author.

You are requested to send the signed copyright/contributor form within two weeks. The form can be uploaded as an scanned image from your area. The decision about the manuscript will be conveyed only on receipt of the form. High resolution images are required at the time of acceptance, you should be notified separately for the same, if images uploaded by you are not of printable quality.

The Editors will review the submitted manuscript initially. If found suitable, it will follow a double-blinded peer review. We aim to finish this review process within a short time frame, at the end of which a decision on the suitability or otherwise of the manuscript will be conveyed to you via this system. During this process you are free to check the progress of the manuscript through various phases from our online manuscript processing site <http://www.journalonweb.com/ajp>.

We thank you for submitting your valuable work to the Asian Journal of Pharmaceutics.

Yours sincerely,
The Editorial Team
Asian Journal of Pharmaceutics

Click [here](#) to submit another article

Click [here](#) to view the summary of the articles submitted.

To participate in our evaluation/feedback survey [Click Here](#).

Recommend
this journal
for your library



Thermodynamic and thermomicroscopy study of atorvastatin calcium-succinic acid binary mixtures

Wicaksono Yudi^{1,2}, Siswoyo Tri Agus^{2,3}, Wisudyaningsih Budi Pratiwi¹, Widiaro Ni Putu Frida Oktaningtias²

¹Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of Jember, Jember, Indonesia

²Centre Development Advant Science And Technology, University of Jember, Jember, Indonesia

³Department of Agronomy, Faculty of Agriculture, University of Jember, Jember, Indonesia

Correspondence Address:

Wicaksono Yudi, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of Jember, Jember, Indonesia

E-mail : yudi.farmasi@unej.ac.id

Acknowledgment:

This work was supported by the Directorate General of Higher Education, Ministry of Research, Technology and Higher Education, Republic of Indonesia

Abstract

Binary mixtures of pharmaceuticals known significantly affect to the physical or chemical properties. The aim of this work is a study of binary systems of atorvastatin calcium (Atv) – succinic acid (SA) to determine thermal behavior and to observe the solid state transformation as a function of temperature of this mixture. The melting temperature and enthalpy of binary systems of physical mixtures Atv-SA were determined by differential scanning calorimetry (DSC). The microstructure and thermomicroscopy were determined by a polarized microscope attached with a camera and equipped with a heating stage. The phase diagram of Atv-SA has two eutectic point which indicate formation of cocrystal. The Jackson's roughness paramete of pure compound and binary mixture are greater than 2 which indicate the crystal growth with faceted morphology. The results of thermomicroscopy of binary mixture of Atv-SA were consistent with the DSC curve and phase diagram

Keywords: Thermodynamic, thermomicroscopy, phase diagram, atorvastatin, succinic acid

Introduction

The study of solid-liquid phase equilibria is very important in pharmaceutical chemistry because most materials used are composite materials consisting of two or more constituent materials with significantly different physical or chemical properties. ^[1] Some components of these mixtures can interact forming, for example, low-temperature eutectic melts or stable chemical compounds. Both cases are crucial for drug development. Information on possible interactions among components of pharmaceutical formulations should be extract from equilibrium phase diagrams. Phase diagrams can be obtained experimentally or calculated if the relevant input

thermodynamic data are available. [2] Recently, it has been reported that differential scanning calorimetry (DSC) technique allows more accurate and rapid characterisation of any kind of phase change. [3]

Thermomicroscopy is thermoanalytical techniques in which an optical property of the sample is monitored against time or temperature. These techniques are the combination of microscopy and thermal analysis to enable the study and physical characterization of materials as a function of temperature and time. These method allows the observation of the most obvious property of a material, namely physical appearance. It also allows characterization of small quantities of materials to rapidly obtain valuable data about its solid-state properties. For these reasons, thermomicroscopy is a complementary thermal analysis technique, useful for visualizing thermal events recorded by DSC and TGA, and a versatile tool for solid- state screening. [4]

Atv is a member of the drug class known as statins, used for lowering blood cholesterol levels. There are 42 crystalline forms of atorvastatin and form I was initially marketed. [5] Competitors have develop or have developed new formulations using different crystal forms of atorvastatin, despite the potential patent infringement lawsuits. Therefore, identification of the crystal phase of atorvastatin is of outmost importance. [6]

SA is a dicarboxylic acid which is often used in pharmaceutical industries, colorless crystals, melting point 184⁰C, and has solubility in water 58 g/l (20 ⁰C). SA in this study is used to form a binary mixture with atorvastatin calcium because it is known can be used as cofomer kokristal for some active ingredients of drugs. [7] The aim of the present study was to investigation of solid–liquid phase transitions, composition of eutectic system, compound morphology and solidification upon cooling (liquid-solid transformations) for binary mixture of Atv-SA.

Materials and Methods

Materials Atv as the calcium salt-trihydrate was a gift sample from PT Dixa Medica (Palembang, Indonesia), SA was supplied by Sigma-Aldrich.

Physical mixture of Atv and SA

Physical mixtures containing different stoichiometries of Atv and SA were prepared by weighed required amounts of the two compounds then homogeneously mixing them using a mortar. [8]

DSC Experiments

Atv and SA were sifted to obtain particle size in similar range. The physical mixtures of Atv and SA at different stoichiometries (0/100), (10/90), (20/80), (30/70), (40/60), (50/50), (60/40), (70/30), (80/20), (90/10) and (100/0) prepared by mixing them in mortar for 5 min. [8] The

measurements were determined by DSC (Thermo Plus EVO II - Rigaku) under a heating rate of 10 degree/min over a temperature range 100–210 °C. The apparatus was calibrated for temperature and enthalpy by melting high purity indium. Sample of 5 mg were transferred into aluminium crucibles (with lid rested on the sample) and weighed with the balance with a precision of 10 µg. [1]

Microscopy and microstructure

The microscopy and microstructure of Atv and SA were recorded by placing the sample on a object glass then heated at melting temperature. The melt was covered with cover-slip and it was solidified unidirectionally. The glass object was put on the platform of a polarized microscope attached with a camera (Olympus BX41- Olympus DP21) before and after heating to photograph the interesting regions. [1]

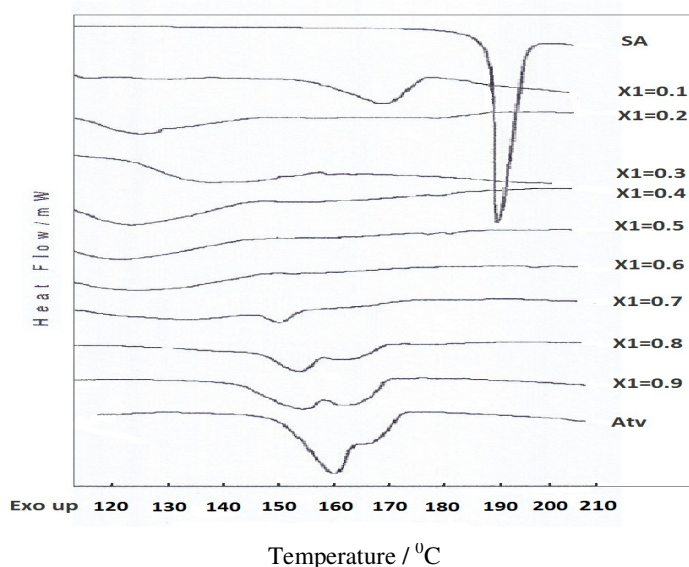
Thermomicroscopy

Thermomicroscopy was performed on homogenized physical mixture of Atv and SA using the Olympus BX41 polarized microscope attached with a camera Olympus DP21, equipped with heating stage. Sample was placed on a object glass than heated at 30 °C; eutectic point and temperature above the eutectic. Phase transitions of sample were observed and images were taken with a camera.

Results and Discussion

Determination of solid-liquid phase diagram and eutectic point

Phase diagram of binary mixtures of Atv-SA was constructed from DSC measurements of pure components and its mixtures. DSC curves of pure components are show only one endothermic effect, corresponding to the melting phenomenon, while for the binary mixtures Atv-SA two melting DSC peak were observed. A typical DSC curves obtained for Atv, SA and binary mixtures of Atv-SA at different composition are shown in [Figur 1].



Figur 1: DSC curves of Atv, SA and Atv-SA at different composition

The first peak which appears at lower temperature was attributed to the melting of eutectic composition and second one, at higher temperature, correspond to the melting of major component.^[1] The DSC curve of Atv exhibited a sharp endotherm at 159.35 °C which is due to melting of Atv that 0.55 °C higher than report before.^[9] The melting point of Atv is 159.35 °C with an enthalpy of 101.90J/g confirming that the raw Atv consisted solely of form I.^[9] The melting point of Atv is decreases with addition of SA and attains the minimum at 120.96 °C when the mixture has 0.5 mole fraction of it. The melting point of SA is 188.51 °C in good agreement with the value published in the literature.^[10,11] The melting temperature of eutectic and liquid transition obtained from the DSC curves is presented in [Table 1].

Table 1: Melting point and enthalpy of the binary system Atv-SA

Mole fraction of Atv (X ₁)	1st DSC peak		2nd DSC peak	
	T/°C	ΔH/(J/g)	T/°C	ΔH/(J/g)
0.0	-	-	188.51	320.77
0.1	128.24	1.06	167.54	38.12
0.2	123.48	12.67	156.91	0.12
0.3	136.57	46.44	136.57	-
0.4	122.24	58.58	153.10	0.22
0.5	120.96	47.78	120.96	-
0.6	123.05	42.74	151.37	0.16
0.7	132.42	15.52	149.48	5,61
0.8	152.94	13.85	160.79	7.00
0.9	153.45	17.66	160.92	15.21
1.0	-	-	159.35	101.90

The phase diagram from DSC curves is shown in [Figur 2] as temperature – mole fraction plot. The phase diagram reveals two eutectic point of the binary mixture of Atv and SA at temperature 136.57 °C (X_{Atv}=0.3) and 120.96 °C (X_{Atv}=0.5). This phase diagram is characterized by a so-called congruent melting point that were showed that the binary mixture of Atv and SA capable to form cocrystal.^[12, 13] The binary-phase diagram for a cocrystal exhibits a more complex behavior which contains two eutectic points and a region of cocrystal at the maximum between

the two eutectic points. This results in a typical W-shaped phase diagram for cocrystals.^[14] The physical properties of pure compounds of Atv, SA and eutectic mixture are given in [Table 2].

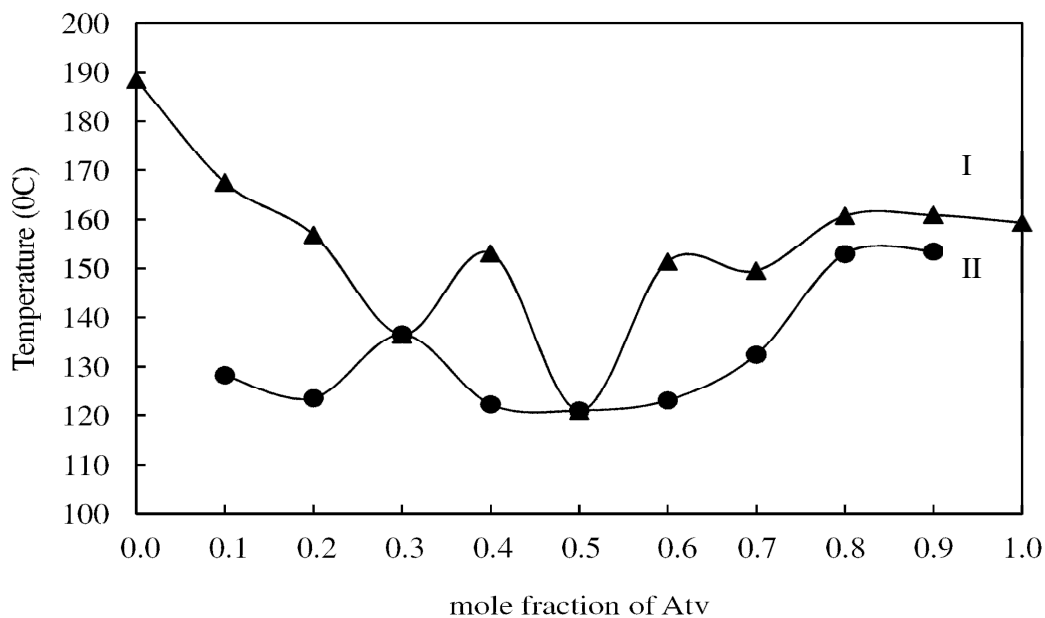


Figure 2: Solid-liquid phase diagram for binary mixtures of Atv-SA (I) liquidus curve (II) solidus temperature curve

Table 2: Melting points and enthalpy of fusion of pure components and eutectic mixture from DSC curves

Compound	$T_{\text{fus}}/^{\circ}\text{C}$		$\Delta_{\text{fus}}\text{H}/(\text{Jg}^{-1})$	
	Experiment	Literature	Experiment	Literature
Atv	159.35	158.80 ^[9]	101.90	86.85 ^[9]
SA	188.51	187.60 ^[10] 191.30 ^[11]	320.77	168.0 ^[11]
Eutectic 1 (SA-Cocrystal)	136.57	-	46.44	-
Eutectic 2 (Atv-Cocrystal)	120.96	-	47.78	-

The accuracy associated to the determination of the eutectic composition can be significantly improved using Tamman diagram. The Tamman diagram determined by plotted eutectic melting enthalpy $\Delta\text{H}(\text{J/g})$ for a given binary mixture versus mole fraction of Atv.^[15] The Tamman diagram obtain a characteristic triangle shape that provides a “thermodynamic” stoichiometry

that may differ from the structural stoichiometry obtained from crystalline lattice. ^[1] From the Tamman diagram [Figure 3], the temperature and mole fraction of eutectic 1 and eutectic 2 were accurately determined respectively $T_{eu1} = 134.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($X_{Atv} = 0.33$; $X_{SA} = 0.67$) and $T_{eu2} = 130.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($X_{Atv} = 0.46$; $X_{SA} = 0.54$).

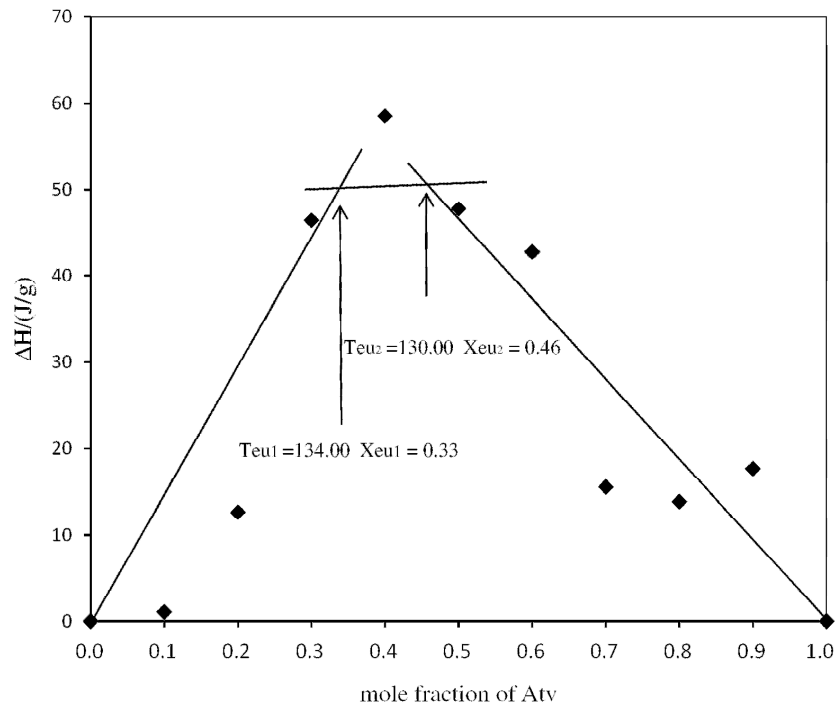


Figure 3: Tamman diagram of binary mixtures of Atv - SA

Microstructure and thermomicroscopy

The interactions that can occur between the molecules affect the values of enthalpy and entropy of fusion of pure components and eutectic mixture. So, the solid-liquid interface morphology can be predicted from the value of the entropy of fusion. The entropy of fusion were calculated using the following relation ^[1,16]:

$$\Delta_{fus}S = \frac{\Delta_{fus}H}{T_{fus}} \quad (1)$$

The type of growth morphology from melt of binary mixture depending to the nature of solid – liquid interface and can be predicted from the entropy of fusion value. The predicted structure is related to roughness factor that known as Jackson’s roughness parameter (α) which is closely related to entropy of fusion by the equation ^[1,15]:

$$\alpha = \xi \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} = \xi \frac{\Delta_{fus}S}{R} \quad (2)$$

where $\xi\{T_c/T = (T - \Delta T)/T\}$ is a crystallographic factor depending upon the geometry of the molecules, usually has a value less than or equal to one and represents the fraction of total number of neighbors situated in the newly formed layer. ΔS is the entropy of fusion and R is the gas constant. Irregular interface appears when $\alpha > 2$ for both phases, which concurrently initiate the anisotropic growth with faceted morphology of crystalline. On the other hand, if $\alpha < 2$, the interface is rough and many sites are continuously available and the crystallization or solidification develops with a non-faceted morphology. The nonfaceted crystal holds a round growth front while the faceted crystals possess a sharp growth front ^[1,16]. The values of entropy of fusion and Jackson’s roughness parameter are presented in [Table 3].

Table 3: The values of entropy of fusion and Jackson’s roughness parameter

Compound	$\Delta_{fus}H/Jg^{-1}$	$\Delta_{fus}H/kJ mol^{-1}$	T_{fus}/ K	$\Delta_{fus}S/J mol^{-1} K^{-1}$	α
Atv	101.90	123.24	432.50	284.95	35.03
SA	320.77	37.88	461.66	82.05	10.09
Eutectic 1	50.00	23.92	409.72	58.38	7.02
Eutectic 2	50.50	31.32	394.11	79.47	9.56

Calculation of Jackson’s roughness parameter shown that Atv and SA have α value more than 2 which indicate the faceted growth proceeds. Crystal of Atv and SA on microscopy observation

having shapes each needle cluster and irregulars. The microscopy and microstructures of Atv and SA are shown in [Figur 4]. It appears that Atv has irregular microstructure, while SA has a crossed plates microstructure. Crystal of Atv after melting has different type of shape that show of polymorphism. These results are in agreement with report that Atv exhibits several polymorphic forms. ^[17]

Thermomicroscopy of binary and eutectic mixture of Atv-SA are shown in [Figur 5]. The particles of physical mixture of Atv and SA were aggregated at room temperature for all composition. At 134 °C the eutectic melting is taking place for all the samples except mixture Atv-SA $X_{\text{Atv}0.90}$. These results are consistent with the DSC curve and phase diagram that eutectic temperature of binary mixture Atv-SA $X_{\text{Atv}0.10}$, $X_{\text{Atv}0.33}$, $X_{\text{Atv}0.46}$ and $X_{\text{Atv}0.90}$. respectively are 128.24, 136.57, 122.24, and 153.45 °C. At a higher temperature, the melted sample (eutectic composition) can be observed together with solid particles of the component in excess, as respect to the eutectic composition.

Conclusion

Thermal behavior of binary systems Atv-SA were investigated by DSC and thermomicroscopy technique. The phase diagram indicate the existence of a cocystal which shown by the existence of two eutectic point. The value of Jackson's roughness parameter for all composition was found greater than 2 which indicate the faceted growth proceeds. Atv and SA on microscopy observation have a specific of shape and microstructure. The microstructure of Atv show present of polymorphism. The results of thermomicroscopy binary mixtures of Atv-SA were consistent with the DSC curve and phase diagram.

References

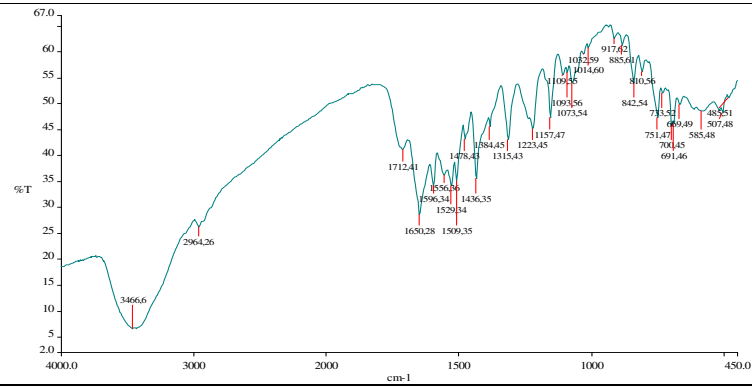
1. Meltzer V, Pincu E. Thermodynamic study of binary mixture of citric acid and tartaric acid. Cent Eur J Chem 2012;10:1584-9
2. Klimova K, Leitner J. DSC study and phase diagrams calculation of binary systems of paracetamol. Thermochim Acta 2012;550:59-64
3. Trache D, Khimeche K, Benelmir R, Dahmani A. DSC measurement and prediction of phase diagrams for binary mixtures of energetic materials stabilizers. Thermochim Acta 2013;565:8-16
4. Vitez IM, Newman AW. Thermal Microscopy, In: Craig DQM, Reading M, editors. Thermal analysis of pharmaceuticals. Boca Raton: CRC Press; 2007. p. 222-60

5. Shayanfar A, Ghavimi H, Hamishehkar H, Jouyban A. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16:577-87
6. Skorda D, Kontoyannis CG. Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy. *Talanta* 2008;74:1066-70
7. Shevchenko A, Bimbo LM, Miroshnyk I, Haarala J, Jelinkova K, Syrjanen K, Veen BV, Kiesvaara J, Santos HA, Yliruusi J. A new cocrystal and salts of itraconazole: Comparison of solid-state properties, stability and dissolution behavior. *Int J Pharm* 2012;436:403-9
8. Setyawan D, Sari R, Yusuf H, Primaharinastiti R. Preparation and characterization of artesunat-nicotinamide cocrystal by solvent evaporation and slurry method. *Asian J Pharm Clin Res* 2014;7:62-5
9. Zhang HX, Wang JX, Zhang ZB, Le Y, Shen ZG, Chen ZF. Micronization of atorvastatin calcium by antisolvent precipitation process. *Int J Pharm* 2009;374:106-13
10. Patel JR, Carlton RA, Needham TE, Chichester CO, Vogt FG. Preparation, structural analysis, and properties of tenoxicam cocrystals. *Int J Pharm* 2012;436:685-706
11. Oberl CA, Gupta RB. Formation of Itraconazole–Succinic Acid Cocrystals by Gas Antisolvent Cocrystallization. *Pharm Sci Tech* 2012;13:1396-406
12. Yamashita H, Hirakura Y, Yuda M, Teramura T, Terada K. Detection of Cocrystal formation based on binary phase diagrams using thermal analysis. *Pharm Res* 2012;30:70-80
13. Tian MM, Li HR, Chen L, Ju X, Shu YJ. Phase diagrams of the MeNQ/HN and HN/NQ binary systems. *Cent Eur J Energ Mater* 2015;12:271-86
14. Stoler E, Warner, JC. Non-covalent derivatives: cocrystals and eutectics. *Molecules* 2015;20:14833-48
15. Gorniak A, Wojakowska A, Karolewicz, B, Pluta J. Phase diagram and dissolution studies of the fenofibrate–acetylsalicylic acid system. *J Therm Anal Calorim* 2011;104:1195-200
16. Shekhar H, and Vishnu K. Pharmaceutical eutectic and non-eutectic alloys of nicotinamide-2-methylimidazole system: Thermodynamic and interfacial studies. *Ind J Pharm Edu Res* 2013;47:206-13
17. Rao VPR, Somannavar YS, Kumar NS, Reddy SB, Islam A, Babu BH. Preparation of stable new polymorphic form of atorvastatin calcium. *Der Pharmacia Lettre* 2011;3:48-53

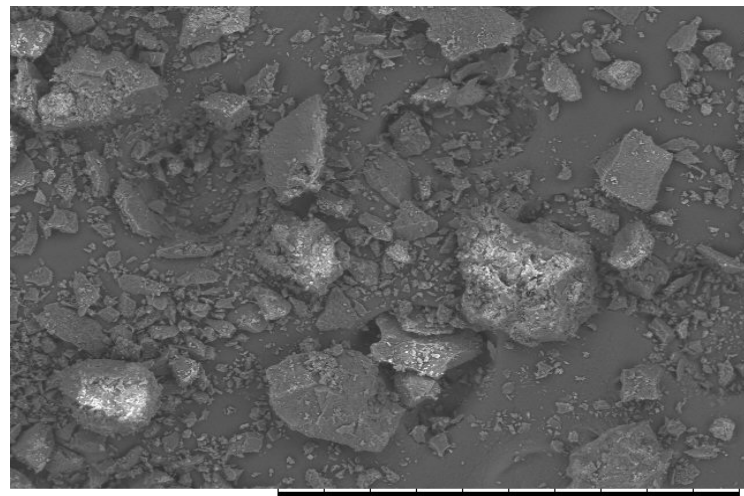
2. PROTOTIPE PRODUK

Nama		: Kokristal Atorvastatin Calcium-Asam Suksinat			
Metode Preparasi	Solvent Evaporation				
Data Karakter / Spesifikasi					
Ukuran Partikel	50-150 μm				
Titik Lebur	205,9 $^{\circ}\text{C}$				
Spektra XRD 2θ	Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
	5.2635	153.92	0.2676	16.78995	35.09
	8.1203	160.84	0.2007	10.88834	36.67
	9.9173	256.54	0.0669	8.91911	58.48
	10.9472	133.08	0.6691	8.08222	30.34
	12.7477	200.86	0.1338	6.94444	45.79
	12.9574	216.15	0.1338	6.83249	49.28
	13.3220	91.91	0.1004	6.64632	20.95
	14.0752	99.64	0.2342	6.29231	22.71
	16.6239	90.05	0.5353	5.33289	20.53
	18.2462	438.65	0.1673	4.86222	100.00
	18.7821	331.68	0.1673	4.72471	75.62
	19.9016	137.17	0.2007	4.46138	31.27
	21.1469	93.96	0.6691	4.20140	21.42
	26.0114	276.80	0.0669	3.42565	63.10
	26.7735	97.26	0.1673	3.32986	22.17
	27.1413	47.40	0.1338	3.28555	10.81
	29.1644	44.81	0.3346	3.06209	10.21
	37.0407	40.86	0.2007	2.42706	9.31
	37.5734	92.18	0.2007	2.39387	21.01
	40.7891	22.87	0.6691	2.21227	5.21

Spektra FTIR



Gambar



TM3000_0081



3. Draf Artikel Ilmiah untuk publikasi pada Jurnal Internasional

Nama Jurnal : Scientia Pharmaceutica
Impact Factor : 0.85
Indexed By : Scopus, Chemical Abstracts (SciFinder), PubMed, PubMed Central, Asian Science Citation Index, International Pharmaceutical Abstracts, Google Scholar, Natural Product Updates, CAB Abstracts, EBSCO, Chimica, Medicinal and Aromatic Plants Abstracts, ChemInform, ProQuest, Embase / Excerpta Medica

Synthesis of cocrystals of atorvastatin calcium with malonic acid by solvent evaporation

Wicaksono Yudi^{1,2}, Wisudyaningasih Budipratiwi¹,

¹Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of Jember, Jember, Indonesia

²Centre Development Advant Science And Technology, University of Jember, Jember, Indonesia

Correspondence Address:

Wicaksono Yudi, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of Jember, Jember, Indonesia

E-mail : yudi.farmasi@unej.ac.id

Abstract

The present study aims to synthesis and characterize of cocrystals of atorvastatin (Atv)-malonic acid (MA) in order to improve of solubility. Cocrystals were prepared by solvent evaporation methods using methanol. Physicochemical characterizations were performed using thermo-microscopy, infrared spectroscopy (IR), differential scanning calorimetry (DSC), x-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscope (SEM). The study revealed that thermomicroscopy of Atv, MA and a physical mixture of both compounds showed distinctive of shapes. The two compounds experienced a contact one another and new crystals were observed that indicating formation of a cocrystal of Atv-MA. XRD diffractogram showed that cocrystal of Atv-MA exhibited new diffraction peaks whereas no peaks were found for physical mixtures of Atv-MA. Characterization with IR were indicated a formation of hydrogen bonding between Atv and MA. The study concludes that cocrystals of Atv-MA were successfully formed using solvent evaporation. The formed co-crystals of Atv-SA exhibited different physicochemical characteristics as compared to the constituent materials.

Keywords: Thermomicroscopy, new crystals, atorvastatin cocrystals

Introduction

Pharmaceutical co-crystals possess the unique feature that beneficially distinguishes them from any other solid state form-polymorphs, salts, solvates or amorphous solids. Explicitly, these multicomponent assemblies can be designed by employing crystal engineering strategies, which opens enormous possibilities for pharmaceutical developers in terms of tailoring the physical and material properties for the target drug (1). More recently, cocrystallization is a promising approach increasing to improve the physicochemical properties of API like solubility, dissolution rate, hygroscopicity, purity, melting point, morphology, compaction, powder flow properties, etc. Cocrystal is a crystalline material made up of two or more components typically in a stoichiometric ratio with each component being a solid at room temperature (2). Atv is a member of the drug class known as statins, used for lowering blood cholesterol levels. There are 42 crystalline forms of atorvastatin and form I was initially marketed (3,4). Competitors have develop or have developed new formulations using different crystal forms of atorvastatin, despite the potential patent infringement lawsuits. Therefore, identification of the crystal phase of atorvastatin is of utmost importance. This report investigates the synthesis and solid-state characteristics of the atorvastatin calcium-malonic acid cocrystal in comparison to its pure compounds and an equimolar physical mixture.

Materials and Methods

Materials

Atv as the *calcium salt-trihydrate* was a gift sample from PT Dexa Medica (Palembang, Indonesia), MA and Methanol were supplied by Sigma-Aldrich.

Synthesis of cocrystal via solvent evaporation

Atv and MA in equimolar were combined in methanol with stirring. Resulting solution was filtered and allowed to slowly evaporate at ambient temperature. The solid phase was filtered, washed with ethyl acetate, allowed to dry at ambient conditions.

Thermomicroscopy

Thermomicroscopy was performed on homogenized physical mixture of Atv and MA using the Olympus BX41 polarized microscope attached with a camera Olympus DP21, equipped with heating stage. Sample was placed on a object glass than heated at 30 °C; eutectic point and temperature above the eutectic. Phase transitions of sample were observed and images were taken with a camera.

Differential scanning calorimetry (DSC)

DSC were performed as supporting methods for the solid-state characterization. Thermodynamic properties were determined by Rigaku DSC. The temperature range was 25–250 °C and the heating rate was 10 °C/min. The sample weight was 5 mg. The melting behavior was analyzed from DSC curves.

X-ray diffraction (XRD)

Formation of cocrystal was ensured using XRD patterns. Powder X-ray diffraction experiment was carried out on the Bruker D8 Advance X-ray diffractometer using Mo K α radiation. The voltage and current applied were 40 kV and 40 mA, respectively. Data were collected in the range of $2\theta= 5\text{--}30^\circ$ with a step size 0.03° , scan time for one step 3s.

Characterization Using Scanning Electron Microscopy (SEM)

Sample was placed on the sample holder and coated with gold aluminum with a thickness of 10 nm. The sample was then observed at various magnification using SEM instrument (JEOL, Japan) with voltage was set at 20 kV and 12 mA.

Characterization Using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)

Approximately 1%w/w dispersion of sample powder in potassium bromide (KBr) was prepared by mixing the sample powder with KBr. The infrared spectrum was obtained using infrared spectrophotometer (Spectrum One, Perkin Elmer) in wave length range of 400-4000 cm^{-1} .

Results And Discussion

4. DRAF ARTIKEL ILMIAH UNTUK PUBLIKASI PADA SEMINAR NASIONAL

Nama Seminar :

Waktu :

Tempat :

Preparasi dan Karakterisasi Kokristal Atorvastatin Kalsium Dengan Metode Penguapan Pelarut

Yudi Wicaksono¹, Budipratiwi Wisudyaningsih¹,
¹Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Indonesia
E-mail : yudi.farmasi@unej.ac.id

Abstrak

Atorvastatin (Atv) bersifat sangat sulit larut didalam air sehingga bioavailabilitas peroralnya sangat rendah yaitu hanya sekitar 12%. Kokristal merupakan metode yang saat ini banyak dikembangkan untuk memperbaiki kelarutan, kecepatan disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisik dari bahan obat. Oleh karena itu dilakukan penelitian kokristalisasi atorvastatin dengan coformer asam suksinat (AS) menggunakan metode penguapan pelarut. Hasil yang didapatkan yaitu Atv dan AS dengan metode penguapan pelarut menggunakan pelarut metanol dapat membentuk kokristal Atv-AS dengan titik lebur 198,4 - 205,9 °C tergantung pada perbandingan Atv dan AS. Perbandingan stoikiometris Atv dan AS yang dapat membentuk kokristal Atv-AS adalah (1:1) melalui interaksi ikatan hidrogen antara molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AS yang ditunjukkan dari hasil karakterisasi dengan FTIR yaitu adanya perubahan puncak spektra karbonil gugus karboksilat AS dari bilangan gelombang 1690 cm⁻¹ menjadi 1709-1712 cm⁻¹.

Kata Kunci: kokristal, atorvastatin, penguapan pelarut

Pendahuluan

Atorvastatin adalah senyawa obat dengan nama kimia [(R-(R*,R*))]-2-(4-fluorophenyl)-beta, delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-hep-tanoic acid yang merupakan salah satu obat golongan statin. Atorvastatin secara peroral digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida. Pada sistem penggolongan biofarmasetika, atorvastatin termasuk dalam obat kelas II yaitu mempunyai kelarutan kecil namun permeabilitasnya besar. Hal ini dikarenakan atorvastatin sangat sulit larut dalam air namun memiliki permeabilitas usus yang tinggi sehingga bioavailabilitas peroralnya sangat rendah yaitu hanya sekitar 12% (Anwar et al., 2011).

Saat ini, pendekatan kokristal merupakan metode yang banyak dikembangkan oleh industri farmasi untuk memperbaiki kelarutan, kecepatan disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisik dari bahan obat (BO). Kokristal adalah padatan kristalin yang strukturnya homogen, mengandung dua atau lebih komponen dengan perbandingan stoikiometris. Kokristal farmasetik terdiri atas sebuah BO dan komponen lainnya yang disebut sebagai *coformers*. BO dalam bentuk kokristal dirancang dengan menerapkan prinsip-prinsip molekular, termodinamika dan kinetika untuk membentuk interaksi intermolekular seperti daya kontak Van der Waals, interaksi tumpang tindih π - π , dan ikatan hidrogen dari komponen-komponen penyusunnya (Qiao, 211).

Beberapa tahun ini menjelang berakhirnya hak paten atorvastatin pada tahun 2011 telah banyak dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan dari atorvastatin. Metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin antara lain adalah dengan teknik pembentukan garam, solvat, dispersi padat dan koamorf. Sedangkan penelitian tentang peningkatan kelarutan atorvastatin dengan teknik kokristal sampai saat ini belum dilakukan. Oleh karena itu sangat perlu untuk dilakukan penelitian tentang preparasi dan karakterisasi kokristal atorvastatin.

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah atorvastatin Ca, asam suksinat, metanol p.a, dan etanol p.a. Sedangkan alat utama yang digunakan adalah *polarized microscope*, *X-ray diffractometer*, *FT-IR spectrometer*, *differential scanning calorimete* (DSC), dan *scanning electron microscopy*.

Metode

Skrining Pembentukan Kokristal Dengan Metode Kontak Panas

Metode kontak panas dilakukan dengan mikroskop polarisasi yang dilengkapi papan pemanas elektrik. Atorvastatin Ca sekitar 5 mg diletakkan pada kaca objek dan ditutup, kemudian dipanaskan sampai melebur, dan dibiarkan mengkristal kembali. Serbuk *coformer* sekitar 5 mg diletakkan tepat pada batas sisi kaca penutup. Sistem

sampel dipanaskan kembali sampai seluruh atorvastatin Ca melebur dan leburannya bergerak dan berkontak dengan permukaan kristal *coformer*. Daerah kontak (*contact zone*) yang terjadi antara padatan *coformer* dan leburan atorvastatin Ca diamati terjadinya pertumbuhan kristal baru dibawah mikroskop polarisasi pada perbesaran yang sesuai (Setyawan *et al.*, 2004).

Preparasi Kokristal Dengan Metode Penguapan Lambat

Atorvastatin Ca dikokristalisasi dengan asam suksinat dengan metode penguapan pelarut (Brown, 2012; Kumar *et al.* 2013). Sejumlah tertentu atorvastatin Ca dan asam suksinat dengan perbandingan tertentu ditimbang dan dimasukkan kedalam gelas beker. Kemudian ditambahkan pelarut dan diaduk dengan magnetik stirer hingga semua padatan terlarut. Gelas beker kemudian ditutup dengan aluminium foil dan beri lobang-lobang kecil. Selanjutnya dibiarkan pada suhu ruang untuk terjadinya penguapan pelarut secara lambat. Padatan yang didapatkan kemudian digerus dan disimpan pada desikator. Selanjutnya padatan dikarakterisasi dengan *difraksi X-ray*, *spektroskopi FT-IR*, *scanning electron microscopy* dan *differential scanning calorimetry*.

Karakterisasi Kokristal

Scanning Electron Microscopy

Pemeriksaan dilakukan dengan *Scanning Electron Microscope* (Hitachi Tabletop Microscope TM3000). Sampel sekitar 10 mg diletakkan pada specimen stub yang telah diberi perekat dua sisi dan dilakukan penyalutan dengan platina selama 10 detik. Sampel yang telah disalut platina kemudian dimasukkan ke dalam holder base ruang sampel. Selanjutnya dilakukan pengamatan morfologi dan ukuran partikel kokristal dengan tegangan dan pembesaran yang sesuai.

Difraksi X-ray

Analisis X-ray serbuk dilakukan dengan instrumen Philip Xpert diffractometer. Prosedur penentuan difraktogram adalah : rongga sampel holder dari X-ray diffractometer diisi dengan serbuk sampel dan selanjutnya diratakan dengan spatula. X-ray diffractometer diset pada tegangan 40 kV, arus 30 mA dan discan pada kecepatan 6° /menit diatas rentang $2\theta= 5-40$, menggunakan radiasi $\text{CuK}\alpha 1$ pada panjang gelombang 1.5406 \AA

Spektroskopi FT-IR

Spektra FT-IR dari fase padat ditentukan dengan instrumen Bruker Vertex 70 FT-IR dengan detektor DTGS. Sampel ditempatkan pada sebuah zinc selenide (ZnSe) Attenuated Total Reflectance (ATR) crystal accessory. Spektra ditentukan dengan resolusi 4 cm^{-1} pada daerah $4000-600 \text{ cm}^{-1}$.

Differential scanning calorimetry

Differential scanning calorimetry dilakukan dengan instrumen Rigaku DSC yang dilengkapi pembersih nitrogen. Serbuk sampel sekitar 2 mg diletakkan pada pan aluminium, ditutup rapat kemudian dipanaskan pada rentang suhu $30-250^{\circ}\text{C}$.

Hasil dan Pembahasan

Hasil Skrining Pembentukan kokristal dengan Metode Kontak Panas

Hasil pada gambar menunjukkan bahwa solidifikasi dari leburan Atv mempunyai bentuk mikrostruktur tidak beraturan (*irregular*) sedangkan AS mempunyai bentuk lempeng bersilangan (*crossed plates*). Pada perlakuan kontak panas antara Atv dan AS didapatkan daerah kontak dengan bentuk mikrostruktur baru yang mengindikasikan pembentukan kokristal Atv-AS.