

ABSTRAK
PENELITIAN FUNDAMENTAL

STUDI KINETIKA-TERMODINAMIKA
KELARUTAN DAN DISOLUSI INTRINSIK
KOKRISTAL ATORVASTATIN

TIM PENGUSUL

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

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

UNIVERSITAS JEMBER

DESEMBER, 2016

Didanai DIPA DRPM Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi

Nomor 042.06-0/2016

STUDI KINETIKA-TERMODINAMIKA KELARUTAN DAN DISOLUSI INTRINSIK KOKRISTAL ATORVASTATIN

Peneliti : Yudi Wicaksono¹, Budipratiwi Wisudyaningsih¹ Mahasiswa Terlibat :

Sumber Dana : DIPA DRPM Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan
Tinggi Nomor 042.06-0/2016 1Fakultas Farmasi Universitas Jember

Yudi Wicaksono, Budipratiwi Wisudyaningsih Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRAK

Atorvastatin termasuk obat BCS kelas II yaitu mempunyai permeabilitasnya besar namun kelarutan kecil sehingga bioavailabilitas peroralnya sangat rendah (sekitar 12%). Kokristal merupakan metode yang dikembangkan untuk memperbaiki kelarutan dan kecepatan disolusi bahan obat. Bahan obat bentuk kokristal dirancang dengan menerapkan prinsip-prinsip molekular, termodinamika dan kinetika untuk membentuk interaksi intermolekular dari bahan penyusunnya. Kelarutan merupakan parameter penting yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusi bahan obat sehingga merupakan faktor penting pada proses absorpsi. Namun demikian saat ini masih sedikit publikasi tentang studi termodinamika dan peningkatan kelarutan dari atorvastatin. Tujuan dari penelitian ini adalah skrining pembentukan kokristal atorvastatin berdasarkan sifat termodinamika dan studi kelarutan - kinetika kelarutan kokristal atorvastatin dengan coformer yang berbeda. Penelitian dimulai dengan skrining pembentukan kokristal atorvastatin dengan menggunakan diagram fase padat-cair dan metode kontak panas. Atorvastatin bentuk garam Ca digunakan untuk membentuk kokristal dengan coformer asam suksinat, asam malonat dan isonikotinamida. Diagram fase padat-cair campuran biner atorvastatin Ca-coformer ditentukan dengan metode DSC, sedangkan skrining pembentukan kokristal dengan metode kontak panas dilakukan dengan instrumen mikroskop polarisasi yang dilengkapi papan pemanas. Selanjutnya dilakukan preparasi kokristal atorvastatincoformer dengan metode slow solvent evaporation method dengan pelarut metanol. Karakterisasi yang dilakukan adalah dengan instrument PXRD, DSC, FTIR dan SEM. Evaluasi kelarutan dilakukan dengan metode pengocokan sedangkan kinetika kelarutan kokristal ditentukan dengan uji disolusi pada media air dengan kondisi sink Pada skrining pembentukan kokristal atorvastatin-coformer dengan metode kontak panas terlihat adanya daerah kontak dengan bentuk mikrostruktur baru yang mengindikasikan pembentukan kokristal atorvastatin-coformer. Sedangkan pada diagram fase padat cair atorvastatin-coformer diketahui bahwa diagram fase atorvastatin-coformer mempunyai bentuk tipe W-shape yang mengindikasikan pembentukan

kokristal. Spektra PXRD kokristal atorvastatin -asam suksinat tampak adanya puncak baru pada 2θ 12,7; 12,9 dan 18,2, sedangkan pada kokristal atorvastatin-asam malonat puncak baru pada 2θ 13,1; 18,0 dan kokristal atorvastatinisonikotinamida pada 2θ 8,2; dan 18,3. Puncak baru tersebut menandakan terjadinya fase kristal baru yang berbeda dengan fase kristal atorvastatin Ca dan coformer. Pada scanning DSC tampak titik lebur atorvastatin Ca 159,4 °C ($\Delta H= 35,9$ J/g), asam suksinat 188,5 °C ($\Delta H= 328,6$ J/g), asam malonat 135,6 °C ($\Delta H=247,1$ J/g) dan isonikotinamida 158,0 °C ($\Delta H= 182,1$ J/g). Sedangkan kokristal atorvastatin Ca coformer (1:1) mempunyai sifat termodinamika titik lebur dan entalpi yaitu atorvastatin Ca-asam suksinat 205,7 °C ($\Delta H=30,2$ J/g), atorvastatin Ca-asam malonat 204,1 °C ($\Delta H=39,2$ J/g) dan atorvastatin Ca-isonikotinamida 201,7 °C ($\Delta H=51,3$ J/g). Kokristal atorvastatin Ca mempunyai titik lebur yang lebih tinggi dari bahan penyusunnya. Spektra FTIR kokristal atorvastatin Ca-asam suksinat mengindikasikan adanya interaksi ikatan hidrogen melalui gugus C-N yang ditunjukkan adanya pergeseran puncak absorpsi stretching C-N dari 1216 cm^{-1} menjadi 1223 cm^{-1} . Sedangkan kokristal atorvastatin Ca-asam malonat interaksi terjadi melalui gugus NH aromatis (puncak bergeser dari 3364 cm^{-1} menjadi 3382 cm^{-1}) dan C-N (puncak bergeser dari 1216 cm^{-1} menjadi 1222 cm^{-1}). Kokristal atorvastatin Ca- isonikotinamida terbentuk melalui adanya interaksi gugus C=O yang ditunjukkan oleh pergeseran puncak absorpsi FTIR dari 1651 cm^{-1} menjadi 1648 cm^{-1} dan gugus C-N oleh pergeseran puncak absorpsi 1216 cm^{-1} ke 1221 cm^{-1} . Kelarutan atorvastatin Ca di dalam air adalah sebesar 0,166 mg/ml. Sedangkan kelarutan kokristal atorvastatin dengan coformer asam suksinat, asam malonat dan isonikotinamida secara berurutan adalah 0,075; 0,070 dan 0,280 mg/ml. Kelarutan atorvastatin Ca dalam bentuk kokristal dengan asam suksinat dan asam malonat lebih rendah dibandingkan dalam bentuk asli. Sedangkan kokristal atorvastatin Ca dengan isonikotinamida kelarutannya meningkan hampir dua kalinya. Uji kinetika kelarutan menunjukkan bahwa kokristal atorvastatin Ca-asam malonat mempunyai kinetika kelarutan yang relatif sama dengan atorvastatin Ca bentuk asli. Sedangkan kokristal atorvastatin Ca dengan coformer asam suksinat dan isonikotinamida mempunyai kinetika kelarutan yang lebih cepat.

Kata Kunci : kokristal, metode penguapan pelarut, kelarutan dan kinetika kelarutan