



**SISTEM KOKRISTALISASI BINER ATORVASTATIN KALSIUM-ASAM  
DIPIKOLINAT DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

**SKRIPSI**

Oleh:

**Nadifa Nada**

**NIM 162210101126**

**BAGIAN FARMASETIKA**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2020**



**SISTEM KOKRISTALISASI BINER ATORVASTATIN KALSIMUM-ASAM  
DIPIKOLINAT DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

**SKRIPSI**

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

Oleh:

**Nadifa Nada**

**NIM 162210101126**

**BAGIAN FARMASETIKA**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan limpahan rahmat, hidayah dan anugerah-Nya kepada hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Kedua orangtua yang saya cintai Ayahanda Ibrahim Assegaff dan Ibunda Nur Shahab, yang telah membesarkan dan membimbing penulis dengan penuh kasih sayang yang tiada batasnya serta memberi doa, nasihat dan semangat yang tak pernah putus.
3. Kakak Husnia Nabilah, Kakak Fatima Azzahra, Kakak Najuwahana dan Adik M. Ali Ridho, terimakasih atas dukungan, nasihat, kasih sayang dan semangat yang mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
4. Bapak Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
5. Bapak ibu guru yang telah membimbing saya sejak TK hingga SMA, serta dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membina selama saya menempuh pendidikan di perguruan tinggi.
6. Teman-teman seperjuangan angkatan 2016 dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTO**

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.

(Q.S Alam Nasyroh : 6)

“Don’t lose the faith, keep praying, keep trying!”

Allah has a beautiful plan for every woman and man,

Trust Allah and pray and He will light the way

(Wael Abdelgawad)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nadifa Nada

NIM : 162210101126

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Sistem Kokristalisasi Biner Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat Dengan Metode Penguapan Pelarut” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember,

Yang menyatakan,

Nadifa Nada

162210101126

...

**SKRIPSI**

**SISTEM KOKRISTALISASI BINER ATORVASTATIN KALSIUM-ASAM  
DIPIKOLINAT DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

Oleh:

Nadifa Nada

NIM 162210101126

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Sistem Kokristalisasi Biner Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat Dengan Metode Penguapan Pelarut ” karya Nadifa Nada telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt  
NIP 197607242001121006

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt  
NIP 197503092001121001

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm.,  
M.Sc., Apt.  
NIP 198608302009121007

Dr.Lina Winarti, S.Farm, M.Sc., Apt.  
NIP 197910192006042002

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP 197604142002122001



## RINGKASAN

### **Sistem Kokristalisasi Biner Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat Dengan Metode Penguapan Pelarut:**

Nadifa Nada: 162210101126; 2020; 96 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Atorvastatin kalsium merupakan obat golongan statin yang dapat menurunkan kolesterol di dalam darah sehingga dapat mencegah penyakit kardiovaskular (Kadu dkk., 2011). Atorvastatin kalsium memiliki 9 gugus donor ikatan hidrogen dan 15 gugus akseptor ikatan hidrogen. Atorvastatin kalsium sangat larut dalam metanol dan sedikit larut dalam air, dan dapat fosfat pH 7,4. Atorvastatin kalsium termasuk obat BCS kelas II yaitu obat yang memiliki permeabilitas yang baik tetapi kelarutannya rendah. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah dapat mengakibatkan laju disolusi yang rendah pula, sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah dan absorpsinya kurang sempurna, oleh karena itu dibutuhkan peningkatan kelarutan dari atorvastatin kalsium sehingga bioavailabilitasnya dapat meningkat.

Pembentukan kokristal merupakan salah satu metode yang dapat meningkatkan kelarutan suatu Bahan Aktif Obat. Kokristal memiliki keuntungan dalam memperbaiki beberapa profil yang dimiliki oleh suatu obat seperti kelarutan, bioavailabilitas, dan kestabilan fisik. Kokristal dalam bentuk padatan kristal dapat memberi perubahan fisik dari *Active Pharmaceutical Ingredients* (API) tanpa mengubah aktivitas biologis dan identitas kimianya. Dalam penelitian ini dibuat kokristal atorvastatin kalsium dengan menggunakan koformer asam dipikolinat. Bentuk anionik dari asam dipikolinat merupakan bentuk yang efektif untuk membentuk ikatan hidrogen. Pada penelitian ini preparasi kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dilakukan dengan metode penguapan pelarut menggunakan pelarut metanol. Metode ini dipilih karena mudah dan secara termodinamika lebih disukai. Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah metanol, karena atorvastatin kalsium mudah larut dalam metanol dibandingkan dengan pelarut organik lainnya.



Tujuan penelitian ini adalah untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi atorvasatin kalsium melalui pembentukan kokrisal dengan metode penguapan pelarut yang dapat dibuktikan dengan karakterisasi fase padat atorvastatin kalsium-asam dipikolinat. Dalam penelitian ini juga ditunjukkan untuk menentukan susunan *synthon* supramolekuler pada kokrisal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat. Preparasi penelitian ini dilakukan menggunakan bahan aktif atorvasatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat menggunakan metode penguapan pelarut dengan pelarut metanol yang selanjutnya untuk membuktikan terbentuknya kokrisal dilakukan karakterisasi dan pengujian. Karakterisasi yang dilakukan berupa PXRD, DSC, FTIR, dan SEM. Kemudian dilakukan pengujian peningkatan kelarutan dan disolusi dari sampel kokrisal dibandingkan dengan bahan awal.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa atorvastatin kalsium dengan asam dipikolinat dapat membentuk kokrisal dibuktikan dengan hasil PXRD dari kokrisal menunjukkan puncak baru pada posisi  $2\theta$  pada 13,22; 17,87; 18,67; 23,49; dan 26,28°. Hasil FTIR menunjukkan bahwa kokrisal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat mengalami interaksi intermolekuler dengan adanya ikatan hidrogen pada gugus donor proton N-H atorvastatin kalsium berikatan dengan gugus akseptor proton C=O asam dipikolinat dan gugus akseptor proton C=O atorvastatin kalsium berikatan dengan gugus donor proton O-H asam dipikolinat. Hasil SEM menunjukkan bahwa kokrisal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat berbentuk tidak beraturan dengan permukaan kasar. Hasil DSC menunjukkan titik peleburan kokrisal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat berada diantara titik peleburan bahan awal yaitu menjadi 98,9, sedangkan entalpi peleburan kokrisal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat mengalami penurunan dari bahan awal yaitu 192,9°C. Hasil pengujian kelarutan dan disolusi dari kokrisal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat menunjukkan adanya peningkatan kelarutan dan disolusi dari bahan awal. Hasil analisis statistik menunjukkan pada penelitian uji kelarutan, nilai AUC, dan nilai Efisiensi Disolusi memiliki perbedaan dianggap bermakna ( $p < 0,05$ ) dan mengalami distribusi normal ( $p > 0,05$ ).

## PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Sistem Kokristalisasi Biner Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat Dengan Metode Penguapan Pelarut”. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Rasulullah Muhammad S.A.W manusia yang paling mulia didunia ini. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Jember.

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

1. Kedua orangtua yakni Bapak Ibrahim Assegaff dan Ibu Nur Shahab yang terus memberi semangat, mendoakan dan mendukung secara materiil dan immateriil kepada penulis. Terima kasih atas dukungan, kerja keras dan kesabarannya.;
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.
3. Bapak Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm.,Apt selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lina Winarti, S.Farm, M.Sc., Apt.selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran, kritik dan bimbingan yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis;
6. Ibu Solihatus dan Mbak Titin Selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;

7. Kakak Husnia Nabilah , Fatima Azzahra, Najuwana Hana dan adik Muhammad Ali Ridho terima kasih atas dukungan, semangat, dan do'a yang sehingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini;
8. Rekan seperjuangan skripsi Sri Yessika Saragih, Heni Ratna Dila, Shafira Faradiba, Lyta Septi, dan Sofyan Dimas yang telah menemani, memberi dukungan dan menyemangati serta berbagi ilmu dalam perjuangan menyusun skripsi;
9. Musa Alkadzim yang telah memberikan dukungan dalam perjuangan menyusun skripsi;
10. Teman-teman yang berbagi suka duka dari awal kuliah hingga sekarang, yang selalu ada di masa-masa perjuangan Salsabila Ayundifa, Salsabila Hastuti, Amelia Windi, Yessika Saragih, Heni Ratna Dila, Lyta Septi, Safira Faradiba, dan Godeliva ayudyana.
11. Teman-teman keals C baik yang sudah lulus ataupun yang masih berjuang menyelesaikan kuliah yang telah membantu serta berbagi ilmu dan pengalamannya.;
12. Teman-teman seperjuangan angkatan 2016 Morfin yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
13. Guru, teman-teman, serta sahabat yang hebat-hebat dari SD Alfurqan, SMPN 2 Jember dan SMAN 1 Jember;
14. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis juga sangat menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Februari 2020

Penulis

**DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	ii
HALAMAN MOTO .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN .....	v
RINGKASAN .....	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1 Kokristal.....	4
2.2 Interaksi Intermolekuler dalam Kokristal .....	5
2.3 Koformer .....	6
2.4 Metode Pembuatan Kokristal.....	7
2.5 Atorvastatin Kalsium .....	8
2.6 Asam dipikolinat .....	10
2.7 Kelarutan .....	11
2.8 Disolusi .....	12
2.9 Difraksi Sinar-X Serbuk (Powder X-ray diffraction).....	13
2.10 Spektroskopi Inframerah .....	14
2.11 Differential Scanning Calorimetry .....	15
2.12 Mikroskop Pemindai Elektron .....	16
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN .....	18
3.1 Rancangan Penelitian .....	18
3.2 Bahan Penelitian.....	18

3.3	3.3 Alat Penelitian.....	18
3.4	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	19
3.5	3.5 Skema Penelitian.....	20
3.6	Prosedur Penelitian.....	21
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	26
4.1	Hasil Pembuatan Kokristal Atorvastatin kalsium trihidrat dengan Metode Penguapan Pelarut.....	26
4.2	Hasil Karakterisasi Kokristal .....	27
4.3	Hasil Penentuan Panjang Gelombang .....	36
4.4	Hasil Pembuatan Kurva Baku Atorvastatin Kalsium dalam Air Suling ....	37
4.5	Hasil Pengujian Kelarutan Kokristal.....	37
4.6	Hasil Penetapan Kadar Kokristal Atorvastatin – Asam dipikolinat.....	40
4.7	Hasil Pengujian Disolusi .....	41
BAB 5.	KESIMPULAN.....	47
5.1	Kesimpulan .....	47
5.2	Saran.....	48
	DAFTAR PUSTAKA .....	49
	LAMPIRAN.....	54

**DAFTAR TABEL**

Tabel 2. 1 Klasifikasi Biopharmaceutical System (BCS)(Niazi, 2004).....	11
Tabel 4. 1 Data Termodinamik Hasil Pengujian DSC .....	30
Tabel 4.2 Perbandingan spektrum FTIR atorvastatin kalsium .....	33
Tabel 4.3 Perbandingan spektrum FTIR asam dipikolinat .....	33
Tabel 4.4 Data Uji kelarutan atorvastatin kalsium dan kokristal .....	38
Tabel 4. 5 Data Penetapan Kadar Atorvastatin kalsium dalam kokristal.....	40
Tabel 4. 6 Data hasil perbandingan uji disolusi .....	42
Tabel 4. 7 Data perbandingan perhitungan nilai AUC <sub>t0-60</sub> .....	44
Tabel 4. 8 Nilai Efisiensi disolusi .....	45



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2. 1 Synthron yang sering terdapat dalam kokristal .....	6
Gambar 2. 2 Struktur Atorvastatin Kalsium Trihidrat .....	10
Gambar 2. 3 Struktur Asam dipikolinat .....	10
Gambar 2. 4 Tipe DSC (Power Compensation dan Heat-Flux DSC).....	16
Gambar 2. 5 Alat Scanning Electron Microscopy (SEM).....	17
Gambar 3. 1 Skema Rancangan Penelitian .....	20
Gambar 4. 1 Hasil Preparasi Kokristal .....	27
Gambar 4.2 Hasil Difraktogram PXRD .....	28
Gambar 4.3 Hasil Kuva DSC .....	29
Gambar 4.5 Hasil overlay spektrum FTIR.....	32
Gambar 4.6. Struktur ikatan hidrogen kokristal atorvastatin-asam dipikolinat.....	32
Gambar 4.7 Hasil Uji SEM .....	35
Gambar 4. 8 Hasil overlay scanning panjang gelombang.....	36
Gambar 4. 9 Hasil Kurva Baku Atorvastatin Kalsium pada 300 ppm .....	37
Gambar 4. 10 Hasil Perbandingan Uji Kelarutan .....	39
Gambar 4. 11 Kurva overlay profil pelepasan disolusi.....	42
Gambar 4. 12 Profil Rasio AUC .....	44
Gambar 4. 13 Perbandingan nilai Efisiensi disolusi .....	46



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Atorvastatin kalsium merupakan obat golongan statin yang dapat menurunkan kolesterol di dalam darah sehingga dapat mencegah penyakit kardiovaskular (Kadu dkk., 2011). Atorvastatin kalsium berupa bubuk kristal putih yang memiliki berat molekul 1209,42 g/mol. Atorvastatin kalsium memiliki 9 gugus donor proton ikatan hidrogen dan 15 gugus akseptor proton ikatan hidrogen. Atorvastatin kalsium sangat larut dalam metanol dan sedikit larut dalam air, dan dapat fosfat pH 7,4 (O'Neil, 2006). Atorvastatin kalsium memiliki permeabilitas usus yang tinggi pada pH usus yang sesuai secara fisiologis (Wu dkk., 2000).

Berdasarkan data kelarutan tersebut maka dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), atorvastatin kalsium termasuk obat BCS kelas II yaitu obat yang memiliki permeabilitas yang baik tetapi kelarutannya rendah (Hu dkk., 2014). Obat yang memiliki kelarutan yang rendah dapat mengakibatkan laju disolusi yang rendah pula, sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah dan absorpsinya kurang sempurna, oleh karena itu dibutuhkan peningkatan kelarutan dari atorvastatin kalsium sehingga bioavailabilitasnya dapat meningkat (Baweja, 1985).

Salah satu metode yang baru-baru ini dikembangkan yang tergolong sederhana untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat-obat yang sukar larut ialah teknik kokristalisasi (Zaini dkk., 2011). Kokristal merupakan sistem multikomponen yang terdiri dari dua atau lebih molekul dengan perbandingan stoikiometris dalam suatu kisi kristal yang sama (Schultheiss dan Newman, 2009). Kokristal dapat dibentuk dari adanya interaksi molekuler nonkovalen antara molekul Bahan Aktif Obat (BAO) dengan koformer. Adanya interaksi nonkovalen antar komponen penyusunnya dapat menstabilkan sistem multikomponen (Desiraju, 1995). Kokristal memiliki keuntungan dalam memperbaiki beberapa profil yang dimiliki oleh suatu obat seperti kelarutan,

bioavailabilitas, dan kestabilan fisik (Sekhon, 2009). Kokristal dalam bentuk padatan kristal dapat memberi perubahan fisik dari *Active Pharmaceutical Ingredients* (API) tanpa mengubah aktivitas biologis dan identitas kimianya (Aakeröy dkk., 2007).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium melalui pembentukan kokristal. Pembentukan kokristal atorvastatin kalsium dilakukan dengan koformer asam dipikolinat. Bentuk anionik dari asam dipikolinat merupakan bentuk yang efektif untuk membentuk ikatan hidrogen (Ranjbar dkk., 2002). Asam dipikolinat memiliki 2 donor ikatan hidrogen dan 5 akseptor ikatan hidrogen. Asam dipikolinat memiliki 2 gugus asam karboksilat pada posisi 2 dan 6 yang berdasarkan pendekatan *synthon* diperkirakan dapat berikatan dengan gugus amida pada atorvastatin kalsium (*heterosynthon* asam-amida). Asam karboksilat sangat sering digunakan untuk pembentukan kokristal dalam penelitian karena banyak dari asam dianggap aman dan dapat diterima secara farmasi (Childs dan Hardcastle, 2007).

Metode dalam pembuatan kokristal yang paling sering digunakan yakni secara pelarutan (Mustapa dkk., 2012). Pada penelitian ini preparasi kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dilakukan dengan metode penguapan pelarut menggunakan pelarut metanol. Metode ini dipilih karena mudah dan secara termodinamika lebih disukai (Jayasankar dkk., 2006). Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah metanol, karena atorvastatin kalsium mudah larut dalam metanol dibandingkan dengan pelarut organik lainnya.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang penelitian diatas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah atorvastatin kalsium dapat membentuk kokristal dengan koformer asam dipikolinat?

2. Apakah jenis interaksi intermolekuler yang terlibat dalam pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat?
3. Bagaimanakah sifat kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium dalam kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah :

1. Berdasarkan hasil karakterisasi fase padat dapat dibuktikan pembentukan kokristal atorvastatin kalsium trihidrat-asam dipikolinat
2. Menentukan jenis interaksi intermolekuler yang terlibat dalam pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat
3. Membuktikan bahwa sifat kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium dapat ditingkatkan melalui pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang :

1. Metode pembentukan kokristal atorvastatin kalsium dengan koformer
2. Interaksi intermolekuler yang membentuk *synthon* supramolekuler pada kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat
3. Peningkatan sifat kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium dengan metode pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kokristal

Kokristal adalah bahan aktif farmasi yang berasal dari sediaan padat konvensional dalam bentuk kristal yang terdiri dari satu bahan aktif (Sekhon, 2009). Kokristal merupakan sistem multikomponen yang terdiri dari dua atau lebih molekul dengan perbandingan stoikiometris dalam suatu kisi kristal yang sama (Schultheiss dan Newman, 2009). Adanya interaksi nonkovalen antar komponen penyusunnya dapat menstabilkan sistem multikomponen (Desiraju, 1995). Kokristal memiliki keuntungan dalam memperbaiki beberapa profil yang dimiliki oleh suatu obat yakni seperti kelarutan, bioavailabilitas, kestabilan fisik (Sekhon, 2009). Kokristal dalam bentuk padatan kristal dapat memberi perubahan fisik dari API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) tanpa mengubah aktivitas biologis dan identitas kimianya (Aakeröy dkk., 2007). Bioavailabilitas dari API sangat dipengaruhi oleh kelarutan dan laju disolusi suatu bahan di bidang ilmu industri farmasi. Kelarutan dan laju disolusi pada kokristal dapat menjadi lebih tinggi daripada API yang asli (Zhang dkk., 2012)

Struktur kokristal berbeda dengan garam pada pembentukannya, tidak adanya transfer proton dalam pembentukan kokristal, sedangkan dalam pembentukan garam terdapat transfer proton (Banerjee dkk., 2005; Aakeröy dkk., 2007). Hal ini yang memungkinkan kokristal dapat terbentuk dari senyawa yang tidak dapat terionisasi atau bersifat asam/basa lemah (Frišćić dan Jones, 2010).

Komponen kokristal terdiri dari satu bahan aktif (*active ingredients*) dan komponen lainnya disebut sebagai koformer (Qiao dan Dkk, 2011). Sifat koformer yang dibutuhkan untuk peningkatan laju kelarutan suatu bahan yakni tidak toksik, *inert* secara farmakologi dan dapat mudah larut dalam air, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air, kompatibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan obat. Koformer yang dipilih juga terbatas, hanya yang ditetapkan oleh FDA, mempunyai fleksibilitas yang terbatas

dan hanya mengandung hidrogen, karbon, oksigen, nitrogen dalam gugus fungsionalnya (Yadav dkk., 2013).

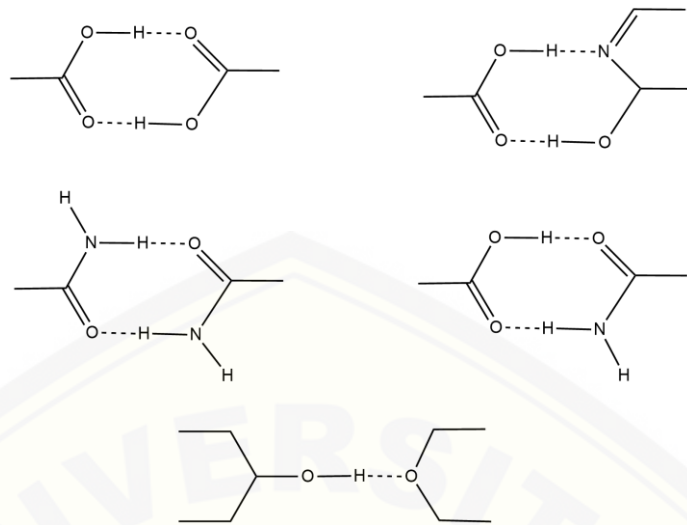
Kokristal dan solvat dibedakan dari status fisik dari komponen murni yang terisolasi. Solvat ialah kristal dari satu komponen berupa larutan yang ditempatkan pada suhu kamar. Sedangkan, kokristal ialah kristal yang terdiri dari dua komponen atau lebih yang berupa padatan pada suhu kamar (Aakeröy dkk., 2007). Syarat suatu bahan aktif yang digunakan dalam kokristal harus memiliki gugus yang dapat mampu berikatan secara non-kovalen dengan koformernya. Obat akan dipertahankan dari fase multi-kristal yang dihasilkan, namun di sisi lain memiliki profil fisikokimia yang berbeda (Mirza dkk., 2008).

## 2.2 Interaksi Intermolekuler dalam Kokristal

Interaksi intermolekuler nonkovalen antar molekul BAO (Bahan Aktif Obat) dengan molekul koformer biasanya membentuk kokristal farmasetik. Interaksi intermolekuler nonkovalen yang membentuk kokristal farmasetik antara lain adalah ikatan hidrogen, interaksi  $\pi\cdots\pi$ , interaksi  $C=O\cdots\pi$ , interaksi  $C-H\cdots\pi$ , dan daya kontak Vander Waals. (Schultheiss dan Newman, 2009; Najjar dan Azim, 2014; Velmurugan dkk., 2016; Karagianni dkk., 2018).

*Homosynthon* dan *heterosynthon* merupakan golongan bagian dari *synthon* supramolekuler berdasarkan jenis gugus fungsi pembentukannya. *Homosynthon* ialah interaksi antara dua gugus fungsi yang sama, contohnya adalah amida-amida dan asam-asam. *Heterosynthon* adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang berbeda, contohnya adalah asam-piridin dan asam-amida (Qiao dan Dkk, 2011). *Synthon* supramolekuler yang umum terdapat dalam pembentukan kokristal tampak pada gambar





Gambar 2. 1 Synthone yang sering terdapat dalam kokristal

Interaksi intermolekuler dapat digambarkan melalui *synthon* supramolekuler yang merupakan rangkaian unit gugus fungsi dari molekul BAO dan koformer yang diperkirakan dapat membentuk interaksi intermolekuler dalam kokristal (Karagianmi et al., 2018) Sebanyak 86% menurut penelitian, *synthon* supramolekuler dibentuk oleh interaksi intermolekuler seperti tumpang tindih  $\pi$ ,  $C=O\cdots\pi$ ,  $C-H\cdots O$ ,  $Cl\cdots Cl$  dan  $C-H\cdots Cl$  (Dunitz dan Gavezzotti, 2012; Velmurugan dkk., 2016; Karagianni dkk., 2018).

### 2.3 Koformer

Koformer merupakan salah satu komponen selain bahan aktif yang terdapat dalam kokristal. Meskipun koformer terbatas karena farmakologi dan toksikologi dalam penggunaannya, tetapi koformer dikenal sebagai salah satu alternatif yang baik untuk bentuk padatan dari sediaan obat (Jie Lu, 2012).

Koformer dapat berupa zat tambahan pada makanan, eksipien farmasi, pengawet dan zat aktif lainnya. Beberapa contoh koformer yang digunakan dalam pembentukan kokristal yakni sakarin, turunan asam dikarboksilat (asam suksinat, asam tartrat, asam fumarat), dan amida (nikotinamida) (Yadav dkk., 2013).

## 2.4 Metode Pembuatan Kokristal

Ada beberapa metode dalam pembuatan kokristal :

### 1. Metode Pelarutan

Merupakan metode yang menggunakan pelarut, atau campuran pelarut dan komponen suatu reaktan untuk membuat kokristal (Raghuram dkk, 2012). Metode Pelarutan dibagi menjadi :

#### a) Metode Penguapan Pelarut

Metode penguapan pelarut (*Solvent Evaporation*) pada kokristal merupakan salah satu metode yang sering digunakan pada kebanyakan teknik kristalisasi (Jayasankar dkk., 2006). Metode penguapan pelarut menggunakan jumlah rasio stoikiometri dengan melalui penguapan larutan secara lambat yang melibatkan dua atau lebih molekul. Pada metode ini, secara lambat akan memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen antara satu dengan lainnya (Sekhon, 2009). Teknik ini dianggap cukup mudah karena prinsipnya dengan mencampurkan zat aktif dan koformer yang dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian diuapkan secara perlahan dalam suhu kamar atau dapat dipercepat menggunakan suhu, yang terjadi saat proses penguapan yakni molekul-molekul dalam larutan mengalami reaksi ikatan hidrogen. Keuntungan dari metode ini yaitu kokristal yang dihasilkan secara termodinamika lebih disukai (Jayasankar dkk., 2006). Penelitian ini menggunakan metode penguapan pelarut untuk membuat kokristal atorvastatin kalsium trihidrat-asam dipikolinat.

#### b) Metode Pendinginan

Metode ini merupakan metode alternatif pembuatan kokristal yang menarik bagi banyak peneliti untuk pembuatan kokristal secara besar-besaran. Prinsip dari metode ini yaitu mengubah kondisi suhu untuk memperoleh kokristal, sejumlah besar zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut atau dengan campuran pelarut yang kemudian dipanaskan hingga komponen larut dengan benar, kemudian didinginkan larutannya pada suhu kamar. Larutan dikatakan mencapai keadaan lewat jenuh saat kokristal mengendap (Mustapa dkk., 2012).



## 2. Metode Grinding

Terdapat dua metode yang digunakan dalam pembuatan kokristal dengan metode grinding yakni *dry grinding (neat grinding)* dan *solvent drop grinding* (Raghuram Reddy Kothur, Adepu S Swetha, 2012).

### a) Dry Grinding

Metode ini dilakukan dengan mencampur bahan aktif dan koformer sebagai komponen penyusun kokristal secara bersama-sama kemudian digerus atau digiling menggunakan mortar dan stirrer, atau dengan ball mill, atau menggunakan *vibratory mill* (Mustapa dkk., 2012).

### b) Solvent-drop grinding

Metode ini memiliki persamaan dengan metode *dry grinding*, perbedaannya pada metode *solvent-drop grinding* ditambahkan sejumlah kecil pelarut pada saat proses pencampurannya (Mustapa dkk., 2012).

## 2.5 Atorvastatin Kalsium

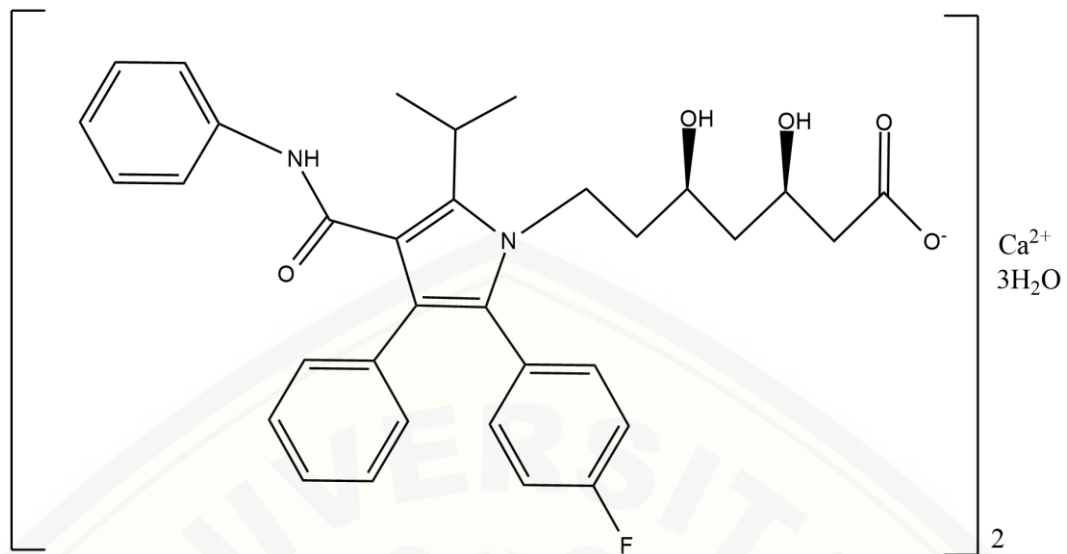
Atorvastatin kalsium adalah garam dari atorvastatin yang merupakan agen penurun lipid sintetis. Atorvastatin dapat menghambat reduktase dari *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A* (HMG-CoA) di hati yang merupakan enzim yang mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat. Atorvastatin dapat meningkatkan jumlah reseptor LDL pada permukaan sel hati, penyerapan dan katabolisme LDL, serta produksi LDL. Atorvastatin dapat menurunkan kadar kolesterol dan kadar lipoprotein dalam plasma. Atorvastatin dan obat lain golongan statin seperti lovastatin, pravastatin dan fluvastatin menjadi lini pertama dalam pengobatan dislipidemia.

Atorvastatin kalsium merupakan obat golongan statin yang memiliki berat molekul 1209,4 g/mol. Formula molekul dari atorvastatin kalsium yaitu  $C_{66}H_{74}CaF_2N_4O_{13}$ . Struktur Atorvastatin dapat dilihat pada gambar 2.2. Atorvastatin kalsium memiliki 9 gugus donor proton ikatan hidrogen dan 15 gugus akseptor proton ikatan hidrogen. Atorvastatin kalsium berupa bubuk kristal

putih. Atorvastatin kalsium sangat larut dalam metanol dan sedikit larut dalam air, dan dapat fosfat pH 7,4 (O'Neil, 2006). Absorpsi atorvastatin kalsium mencapai maksimum setelah satu hingga dua jam pemberian secara peroral. Hal ini dikarenakan atorvastatin kalsium memiliki permeabilitas usus yang tinggi pada pH usus yang sesuai secara fisiologis (Wu dkk., 2000). Atorvastatin kalsium memiliki waktu paruh 14 jam dan ekskresi renal <5%. Dosis atorvastatin kalsium adalah 10-80 mg (Rosenson, 2003).

Atorvastatin kalsium memiliki bioavailabilitas sekitar 12-14 % setelah dosis oral (Shete dkk., 2010). Atorvastatin kalsium memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,1 mg/ml. Berdasarkan data kelarutan tersebut maka dalam klasifikasi BCS, atorvastatin kalsium termasuk obat BCS kelas II yaitu obat yang memiliki permeabilitas yang baik tetapi kelarutannya rendah (Hu dkk., 2014). Adanya *first pass* metabolisme, kelarutan atorvastatin yang rendah dalam air, kondisi kristal, dan presistemik klirens pada mukosa gastrointestinal merupakan faktor-faktor yang menyebabkan rendahnya bioavaibilitas atorvastatin (Kadu dkk., 2011). Bioavaibilitas atorvastatin yang rendah, maka laju disolusi juga rendah. Sehingga dapat mengurangi jumlah obat yang akan diabsorpsi, efektivitas obat berkurang, dan dosis yang dibutuhkan akan lebih tinggi (Gozali dan Dkk, 2014).

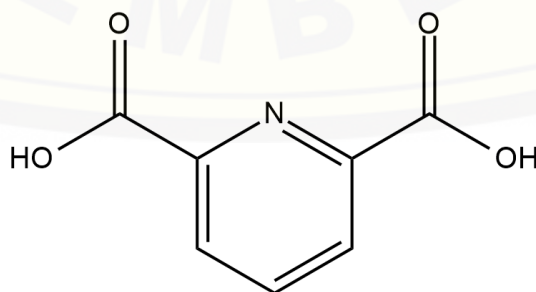
Pembentukan kokristal atorvastatin dalam penelitian ini digunakan untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium tersebut. Telah dilaporkan atorvastatin kalsium membentuk kokristal dengan asam suksinat sebagai koformer dengan metode *solvent evaporation* (Wicaksono dkk., 2019). Atorvastatin juga dapat membentuk kokristal dengan asam malonat menggunakan metode *solvent evaporation* (Wicaksono dkk., 2013).



Gambar 2. 2 Struktur Atorvastatin Kalsium Trihidrat

## 2.6 Asam dipikolinat

Asam dipikolinat dalam bentuk anionik merupakan pengkhelat tridentat yang efektif membentuk ligan kompleks stabil, sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen (Ranjbar dkk., 2002). Asam dipikolinat memiliki 2 gugus donor proton ikatan hidrogen dan 5 gugus akseptor proton ikatan hidrogen. Asam dipikolinat memiliki 2 gugus asam karboksilat pada posisi 2 dan 6. Asam dipikolinat memiliki berat molekul sebesar 167,12 g/mol dan memiliki titik lebur sebesar 252°C. Asam dipikolinat dapat larut dalam 5 mg/mL (air pada suhu 25 °C yang diartikan bahwa asam dipikolinat mudah larut (*free soluble*) dalam air. Struktur molekul dari asam dipikolinat yakni  $C_7H_5NO_4$  dan dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2. 3 Struktur Asam dipikolinat

## 2.7 Kelarutan

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisika-kimia yang penting dari suatu obat, terutama kelarutan dalam air, karena dengan adanya kelarutan dapat menentukan suatu obat masuk kedalam sistem sirkulasi dan memiliki efek terapeutik (Ansel, 1989). Kelarutan juga dapat menentukan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Kelarutan juga dapat didefinisikan dengan jumlah obat per ml pelarut yang akan larut 1 gram zat terlarut. Definisi kelarutan dalam besaran kuantitatif yakni sebagai konsentrasi zat terlarut dalam keadaan jenuh pada temperatur tertentu, sedangkan definisi kelarutan dalam besaran kualitatif sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk *disperse* molekul yang homogen (Zaini dkk., 2011).

Berikut merupakan kerugian obat yang memiliki tingkat kelarutan dalam air yang rendah :

1. Daya larut yang rendah dibandingkan dosis *Intra Vena* (IV)
2. Absorpsi yang rendah
3. Aktifitas yang rendah
4. Formulasi yang mahal
5. Dosis harus ditinggikan secara berulang, sehingga menjadi beban terhadap pasien (Di dan Kerns, 2016).

*Biopharmaceutical Classification System* (BCS) merupakan suatu sistem yang mengklasifikasikan obat berdasarkan kelarutan dalam air dan permeabilitas ususnya. Ada tiga faktor utama yang mengatur laju dan tingkat absorpsi obat dalam bentuk padat secara oral yaitu : (1) disolusi, (2) kelarutan, dan (3) permeabilitas usus (Niazi, 2004). Menurut BCS, obat diklasifikasikan sebagai berikut :

Tabel 2. 1 Klasifikasi Biopharmaceutical System (BCS)(Niazi, 2004)

Kelas 1	Kelarutan tinggi – Permeabilitas tinggi
Kelas 2	Kelarutan rendah – Permeabilitas tinggi
Kelas 3	Kelarutan tinggi – Permeabilitas rendah
Kelas 4	Kelarutan rendah – Permeabilitas rendah

Laju kelarutan obat padat merupakan tahapan yang dapat mengontrol laju absorpsi obat-obat yang memiliki kelarutan yang rendah, karena dalam tahapan ini merupakan tahapan yang paling lambat yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke sirkulasi sistemik (Martin dkk., 1993).

## 2.8 Disolusi

Laju disolusi suatu obat sangat bergantung pada kelarutannya. Laju disolusi merupakan laju dimana solut dari serbuk, kristal, cairan, atau bentuk lain menjadi molekul yang terdispersi dalam pelarut. Ketersediaan biologik bahan obat dan bioavailabilitas zat aktif sangat dipengaruhi oleh laju disolusi dan faktor-faktor lain yang mempengaruhi. Disolusi merupakan hal yang penting dibandingkan desintegrasi untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan yang rendah. Uji disolusi dilakukan dalam sediaan berbentuk padatan seperti tablet (Niazi, 2016).

Disolusi dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti ukuran partikel solut, kondisi pada permukaan partikel, viskositas pelarut, suhu, dan kelarutan zat aktif. Faktor pertama yakni ukuran partikel solut, semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaannya dengan demikian semakin banyak kontak dengan pelarut yang dapat meningkatkan laju disolusi. Faktor kedua yakni kondisi pada permukaan partikel, adanya absorpsi gas pada permukaan serbuk partikel dapat mencegah pembasahan dan mengurangi laju disolusi. Faktor ketiga yakni viskositas pelarut, suatu pelarut yang memiliki viskositas yang tinggi akan mempengaruhi laju difusi molekul terlarut dari permukaan partikel sehingga mempengaruhi laju disolusi. Faktor keempat yakni suhu dapat meningkatkan energi kinetik pelarut dan molekul terlarutnya yang dapat mengurangi viskositas, sehingga proses difusi semakin cepat yang berakibat pada peningkatan laju disolusi. Faktor terakhir yaitu kelarutan zat aktif, pada umumnya zat aktif dalam bentuk garam lebih mudah larut dalam air daripada bentuk asam dan basanya, garam yang terdapat di dalam lambung akan terionisasi dan asam yang tidak larut akan mengendap sebagai partikel yang sangat halus dan basah sehingga mudah untuk diabsorpsi (Martin, 1971).



Metode dalam uji disolusi dibagi menjadi dua yaitu metode *paddle* dan metode keranjang. Metode ini digunakan untuk mengetahui hubungan bioavailabilitas secara *in vivo* dan *in vitro*. Monitoring kualitas produk obat dan mengetahui masalah bioavailabilitas yang ada merupakan fungsi dari disolusi secara *in vitro* (Swarbrick, 2013). Alat disolusi terdiri dari wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan yang bersifat inert, motor, batang logam yang digerakkan oleh motor, dan keranjang yang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai ukurannya sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada suhu  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan dalam tangas air halus dan tetap (Depkes RI, 1995).

## 2.9 Difraksi Sinar-X Serbuk (Powder X-ray diffraction)

Teknik analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi polimorf, komposisi, dan struktur kisi kristal disebut Difraksi Sinar-X Serbuk (*Powder X-ray diffraction*, PXRD). Pola difraksi sinar-X dari setiap senyawa bersifat unik, oleh karena itu teknik PXRD digunakan untuk identifikasi dan karakterisasi fase padat, dan teknik ini juga dapat digunakan untuk menentukan kristalin suatu bahan. Sampel yang digunakan dalam teknik ini biasanya dalam bentuk serbuk, kokristal, dan padatan dengan jumlah sekitar 10-20 mg. Satu seri puncak-puncak yang dideteksi pada sebaran sudut karakteristik ada pada difraktogram PXRD. *D-spacing* dapat menghubungkan sudut dan intensitas relatif untuk memberikan karakteristik kristalografi dari sampel (Suryanarayanan, 1995).

Dalam teknik PXRD, serbuk sampel digunakan untuk merintangi radiasi monokromatik X-Ray yang terekam oleh detektor. Hasil yang diperoleh berupa pola yang terplot, sebagai contoh produk yang dihasilkan dengan metode *grinding* yang merupakan salah satu metode kokristal yang sering digunakan. (Issa dan Ferraz, 2011).

Komposisi fase kualitatif dan kuantitatif dapat ditentukan berdasarkan pengamatan PXRD pada tiap sampel berupa puncak-puncak khas dari masing-

masing fase. Struktur kisi yang merupakan sidik jari struktur kristal dapat diidentifikasi oleh pola difraksi yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi terbentuknya kristal baru dengan cara membandingkan kesamaan puncak kristalografi dengan bahan pembanding. Aplikasi ilmu pengetahuan mengenai teknik PXRD dimanfaatkan untuk menguji kemampuan dari metode penghabluran untuk menghasilkan kokristal yang efektif menurut disolusinya (Issa dan Ferraz, 2011).

### 2.10 Spektroskopi Inframerah

Teknik yang bekerja berdasarkan molekul yang menyerap frekuensi spesifik radiasi elektromagnetik dari struktur sampel adalah spektroskopi inframerah. Metode ini digunakan untuk mengidentifikasi bahan kimia organik dan anorganik dalam campuran yang tidak diketahui. Radiasi penyinaran dengan jangkauan penuh dari frekuensi sebesar  $4000\text{-}659\text{ cm}^{-1}$  dapat membentuk satu spektrum inframerah. Inframerah yang banyak digunakan dalam analisis bahan obat berada pada spektra inframerah daerah pertengahan  $4.000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ . (Issa dan Ferraz, 2011).

Spektroskopi inframerah digunakan untuk mengetahui karakteristik elektromagnetik dari suatu struktur dan mengetahui frekuensi absorpsi dari molekul yang spesifik. Spektroskopi inframerah juga digunakan untuk mendeteksi kemungkinan adanya kokristal. Ikatan hidrogen baru akan muncul di antara koformer jika *signal* mengindikasikan adanya kokristal yang dapat dibandingkan oleh spektra IR pada bahan murni dengan bahan kokristal (Issa dan Ferraz, 2011). Pada spektrum IR juga ditemukan getaran dari ikatan hidrogen. Ikatan yang lemah dan memiliki batas serapan yang khas ditemukan pada daerah frekuensi yang rendah. Analisis menggunakan IR ini dibatasi dengan *range* frekuensi sebesar  $4000\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$  (Issa dan Ferraz, 2011).



## 2.11 Differential Scanning Calorimetry

DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) merupakan teknik analisa termal yang dapat mengukur jumlah panas yang dibutuhkan untuk menaikkan suhu sampel. DSC memberikan pengukuran kalorimetri dari energi transisi pada temperatur tertentu ketika transisi termal terjadi pada sampel. Prinsip dasar DSC ialah ketika sampel mengalami transformasi fisik seperti transisi, kelebihan, maupun kekurangan panas yang dibutuhkan antara sampel uji dan sampel pembanding yang digunakan untuk mempertahankan pada suhu yang sama dari keduanya. Syarat suatu sampel pembanding yakni harus memiliki kapasitas panas yang diketahui dengan baik pada rentang suhu pemindaian. DSC dapat mendeteksi transisi atau perubahan fase yang terjadi pada sampel dengan mengukur jumlah panas yang diserap atau dilepaskan selama fase transisi (Giron, 2007). DSC juga dapat digunakan untuk mendapat informasi titik leleh dari suatu senyawa, level kristalinitas, dan data termal. Saat ini, pengembangan metode DSC telah digabungkan dengan FTIR menjadi DSC-FTIR (Giron, 2007).

DSC merupakan teknik yang biasa digunakan untuk penapisan cepat dan pengujian sifat panas pada pembentukan kokristal. Kokristal dari campuran biner bahan organik mempunyai suhu lebur yang lebih tinggi dibandingkan suhu lebur eutektik campuran biner (Qiao dan Dkk, 2011). Puncak endotermik yang menunjukkan titik lebur eutektis yang stabil dan menunjukkan peleburan dari kokristal yang diikuti dengan satu puncak eksotermik akan tampak pada analisis diagram fase campuran biner yang menunjukkan pembentukan kokristal. (Yamashita dkk., 2013).

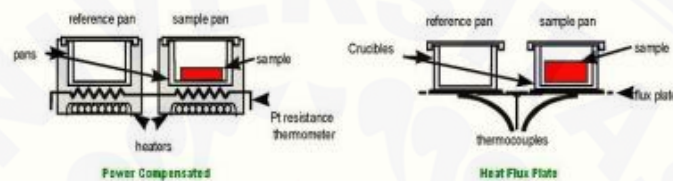
Terdapat 2 tipe DSC yang umum digunakan :

### 1. *Power Compensation DSC*

Pada metode ini, suhu yang dibuat sama pada suatu sampel dan pembanding dengan mengubah daya masukan dan diatur secara manual dengan tungku pembakaran yang sama dan terpisah. Perubahan energi entalpi merupakan energi yang dibutuhkan merubah panas dari sampel terhadap pembanding.

## 2. *Heat-Flux DSC*

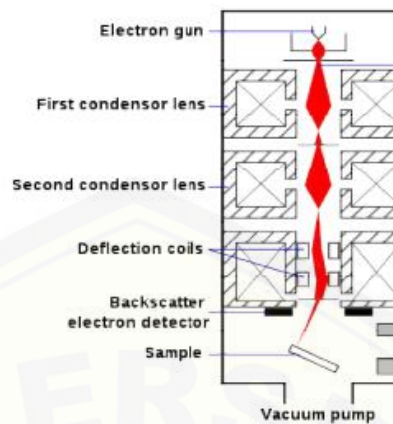
Pada metode ini suatu lempengan logam yang menghubungkan sampel dengan pembandingnya ditempatkan pada suatu tungku pembakaran. Perubahan kapasitas panas atau entalpi dari sampel menimbulkan perbedaan temperatur sampel terhadap pembanding. Nilai *Differential Thermal Analysis* (DTA) yang dihasilkan lebih tinggi daripada laju panas, hal ini dikarenakan sampel dan pembanding memiliki hubungan termal yang baik. Tipe alat DSC tampak pada gambar 2.4.



Gambar 2. 4 Tipe DSC (Power Compensation dan Heat-Flux DSC)

### 2.12 Mikroskop Pemindai Elektron

Mikroskop pemindai elektron (*Scanning electron microscopy*) digunakan untuk pemindaian permukaan partikel menggunakan resolusi yang tinggi, seperti cahaya tampak yang digunakan dalam mikroskop cahaya. Keuntungan digunakannya SEM yaitu dapat menghasilkan perbesaran  $> 100.000$  kali. SEM juga memiliki kedalaman pengamatan pada permukaan yang lebih besar hingga 100 kali. Interaksi antara sampel dengan elektron dapat memberikan informasi tentang komposisi kimia, struktur kristalin, dan orientasi bahan penyusun sampel (Zhou et al., 2007). Informasi mikrograf berupa topografi permukaan dan ukuran partikel juga didapat dari pengamatan sampe kokristal menggunakan SEM (Qiao dan Dkk, 2011). Alat SEM dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2. 5 Alat Scanning Electron Microscopy (SEM)

SEM berbeda dengan mikroskop optik dan TEM (*Thermal Electron Microscopy*), dilihat dari cara terbentuknya gambar. Pada SEM, gambar dibuat berdasarkan deteksi elektron pantul atau elektron baru (elektron sekunder) yang muncul dari permukaan sampel ketika permukaan sampel tersebut dipindai dengan sinar elektron. Kemudian diperkuatnya sinyal dari elektron pantul atau elektron sekunder sehingga amplitudonya ditampilkan dalam gradasi gelap-terang pada layar monitor *CRT* (*Cathode Ray Tube*) yang dapat melihat gambar struktur obyek yang sudah diperbesar. SEM tidak memerlukan sampel yang harus ditipiskan untuk melihat obyek dari sudut pandang 3 dimensi (Qiao dan Dkk, 2011).

## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan suatu penelitian eksperimental laboratorik dengan atorvastatin kalsium trihidrat dan asam dipikolinat serta pelarut metanol. Tahapan penelitian yang dilakukan adalah : 1. Preparasi kokristal atorvastatin kalsium trihidrat dengan koformer asam dipikolinat menggunakan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation*); 2. Karakterisasi kokristal dengan FTIR, DSC, X-RAY/PXRD, SEM, 3. Pengujian kelarutan ; 4. Uji Disolusi dan; 5. Analisis Data.

### 3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah atorvastatin kalsium trihidrat *grade* farmasi berasal dari Merck KgaA, Jerman. Asam dipikolinat *grade* sintesis (99%) diperoleh dari SIGMA-Aldrich Co. Pelarut yang digunakan yakni metanol diperoleh dari Merck, dan aquadest diperoleh dari CV. Makmur Sejati.

### 3.3 Alat Penelitian

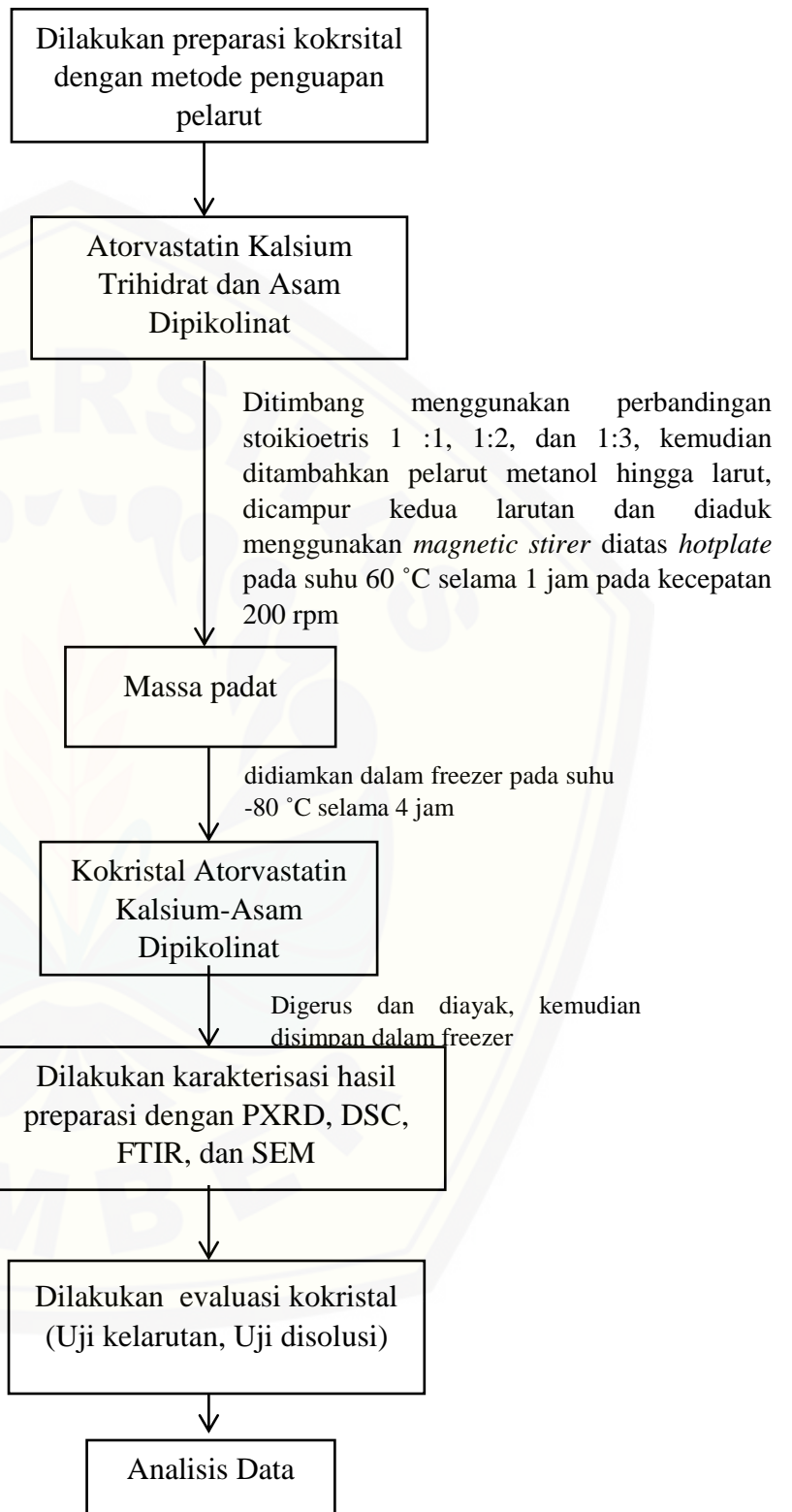
Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Spektrofotometer UV-VIS (*Thermo Scientific Genesys*), timbangan analitik (*Precisa ES 225SM-DR*), *vortex mixer*, papan pemanas (*Scilogex MS7-H55-Pro*), *Differential Scanning Calorimeter* (*Thermo plus EVO DSC 8230*), *Powder X-Ray Diffractometer* (*Panalytical Xpert Pro PW3373/00*), *Fourier Transform Infrared Spectrophotometer* (*Bruker FTIR Alpha II*), *orbital shaker*, alat uji disolusi (*Logan UDT 804*), *Scanning Electron Microscope* (*Hitachi TM3000*), perangkat lunak Chemdraw Ultra 12, dan perangkat lunak SPSS 16.0 for windows.

### 3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi Universitas Jember, Laboratorium Institut Teknologi Sepuluh Nopember, dan Laboratorium *Center for Development of Advanced Science and Technology (CDAST)* Universitas Jember. Waktu penelitian dilakukan bulan November 2019 hingga Januari 2020.



### 3.5 Skema Penelitian



Gambar 3. 1 Skema Rancangan Penelitian



### 3.6 Prosedur Penelitian

#### 3.6.1 Preparasi Kokristal Atorvastatin kalsium trihidrat dengan Metode Penguapan Pelarut

Ditimbang atorvastatin kalsium trihidrat dan asam dipikolinat sesuai perbandingan stoikiometris 1:1, 1:2, dan 2:1 sistem kokristal. Masing-masing bahan dimasukkan ke dalam gelas beaker yang berbeda, kemudian ditambahkan pelarut sejumlah tertentu dan diaduk hingga homogen. Selanjutnya, kedua larutan dicampur dan diuapkan dengan *magnetic stirrer* diatas pemanas air (*hotplate*) dengan suhu 60°C selama  $\pm 1$  jam dengan kecepatan 200 rpm, hingga cairan menguap. Massa padat selanjutnya di masukkan kedalam freezer pada suhu -80 °C selama 4 jam hingga mengering (Shayanfar dkk., 2013)

#### 3.6.2 Karakterisasi Kokristal

##### a) Karakterisasi dengan PXRD

Metode yang umum digunakan untuk menganalisis struktur kisi kristal adalah PXRD. Dilakukan analisis sampel dengan peralatan Philip Xpert *diffractometer*, dengan menggunakan sumber radiasi  $\text{CuK}\alpha_1$  ( $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$ ). Selanjutnya dilakukan penentuan difraktogram dengan prosedur sebagai berikut: rongga sampel holder dari X-ray *diffractometer* diisi dengan serbuk sampel, kemudian diratakan dengan spatula. X-ray *diffractometer* diset pada tegangan 40 kV, kecepatan memindai  $2\theta = 10^\circ/\text{menit}$ , arus 30 mA dan dengan rentang  $2\theta$  pada 5-50°C. (Setyawan et al, 2014).

##### b) Karakterisasi DSC

Dilakukan pengujian menggunakan DSC untuk mengidentifikasi suhu transformasi padat-cair ataupun padat-padat. Dihasilkan data titik lebur dan entalpi peleburan kokristal secara bersamaan dari pengujian ini. Alat yang digunakan ialah Thermo plus EVO DSC 8230. Serbuk sampel sekitar 2 mg dimasukkan kedalam wadah aluminium kemudian ditutup dengan rapat. Selanjutnya, dimasukkan sampel kedalam ruang sampel DSC, Alat dijalankan pada rentang suhu 30-200°C dengan laju pemanasan 10 °C per menit dengan



kondisi aliran gas nitrogen kering berkecepatan 50 mL/menit (Wicaksono dkk., 2017)

c) Karakterisasi dengan FTIR

Uji FTIR digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsi dan adanya interaksi intermolekul antara molekul atorvastatin kalsium trihidrat dan koformer. Prosedur yang dilakukan yaitu sebanyak 5 mg sampel diletakkan pada papan sampel FTIR (Alpha Bruker). Rentang bilangan gelombang yang digunakan pada pengujian FTIR yaitu  $600-4000\text{ cm}^{-1}$  (Wicaksono dkk., 2017).

d) Karakterisasi dengan SEM

Dilakukan analisis dengan SEM (Hitachi TM300) bertujuan untuk mendapatkan data mikroskopis, ukuran dan topografi kokristal. Sampel sekitar 2 mg diletakkan pada *specimen stub* yang telah diberi perekat. Kemudian dilakukan penyalutan sampel dengan platina selama 20 detik menggunakan ion sputter Hitachi E-1045. Setelah itu, sampel dimasukkan ke dalam *holder base* SEM. Diatur tegangan dan arus pemeriksaan masing-masing pada 15 kV dan 12 mA. Topografi kokristal dan pengamatan bentuk dilakukan dengan perbesaran yang sesuai (Wicaksono dkk., 2017).

### 3.6.3 Pengujian Kelarutan Kokristal

a) Penentuan Panjang Gelombang

Penentuan panjang gelombang dengan alat Spectrophotometer UV-vis dilakukan sebelum pengujian kelarutan. Atorvastatin kalsium trihidrat ditimbang sejumlah 10 mg yang dimasukkan dalam labu ukur 100 ml (100 ppm), kemudian ditambah dengan pelarut aquadest hingga sampai tanda batas dan distirer selama 30 menit dengan suhu  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  hingga larut. Larutan atorvastatin kalsium baku induk dari 100 ppm diencerkan menjadi 25 ppm.

Asam dipikolinat ditimbang sejumlah 10 mg yang dimasukkan dalam labu ukur 100 ml (100 ppm), kemudian ditambah dengan pelarut aquadest hingga sampai tanda batas dan distirer selama 5 menit tanpa pemanasan. Larutan asam dipikolinat diencerkan dari 100 ppm menjadi 25 ppm. Kedua larutan atorvastatin kalsium dan asam dipikolinat diukur panjang gelombangnya menggunakan Spektrofotometer UV-vis, setelah itu hasil *scanning* panjang gelombang di

*overlay* antara panjang gelombang atorvastatin kalsium trihidrat dengan asam dipikolinat dan dipilih panjang gelombang dimana asam dipikolinat tidak memberi serapan.

b) Pembuatan Kurva Baku

Atorvastatin kalsium trihidrat ditimbang sejumlah 20 mg, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml dan ditambahkan dengan pelarut aquadest hingga tanda batas, kemudian dikocok hingga homogen. Larutan baku induk dibuat menjadi beberapa pengenceran sehingga didapatkan beberapa larutan baku kerja dan serapannya diukur menggunakan Spektrofotometer UV-vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan.

c) Pengujian Kelarutan

Kokristal atorvastatin kalsium trihidrat dan atorvastatin kalsium trihidrat murni kelarutannya ditentukan dengan menggunakan metode pengocokan menggunakan *orbital shaker*. Masing-masing sampel yakni atorvastatin kalsium trihidrat murni dan modifikasi kokristal atorvastatin kalsium trihidrat-asam dipikolinat ditimbang dengan jumlah yang berlebih dan dimasukkan ke dalam Erlenmeyer 250 ml, kemudian ditambahkan 50 ml aquadest untuk menghasilkan larutan jenuh. Erlenmeyer kemudian ditutup rapat dengan alumunium foil dan diletakkan secara horizontal pada *orbital shaker*. Dilakukan pengocokan pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C dengan kecepatan 150 putaran per menit (ppm) selama 6 jam. *Supernatant* yang dihasilkan dari endapan disaring setelah dilakukan pengocokan menggunakan membran filter selulosa nitrat 0,45  $\mu\text{m}$ , kertas whattman no series 42. Konsentrasi atorvastatin kalsium trihidrat ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis.

### 3.6.4 Pengujian Disolusi

a) Penetapan Kadar

Uji penetapan kadar kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dilakukan dengan cara menimbang sejumlah tertentu sampel yang setara dengan  $\pm 20$  mg atorvastatin kalsium. Sampel kemudian dilarutkan dalam air sejumlah  $\pm 200$  ml dalam beaker glass kemudian diaduk menggunakan *ultrasonic* hingga larut.

Sampel yang telah larut dimasukkan dalam labu ukur 250 ml dan ditambahkan aquedest hingga tanda batas. Larutan sampel kemudian di ukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan sebelumnya. Nilai serapan yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan regresi linier unuk mengetahui kadar atorvastatin kalsium dalam kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat.

b). Uji disolusi

Sejumlah sampel atorvastatin kalsium trihidrat yang ekuivalen dengan 20 mg dilakukan pengujian disolusi dengan alat uji disolusi tipe dayung (Logan UDT 804) dengan media air suling dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Sampling* dilakukan sebanyak 5 ml media disolusi setiap 10 menit selama 1 jam. Kadar atorvastatin kalsium trihidrat ditentukan menggunakan Spektrofotometer UV (Brown, 2012; Kumar et al., 2013).

### 3.6.6 Analisis Data

a) Karakterisasi Kokristal dengan PXRD

Fase dari kokristal dapat ditentukan dengan menggunakan PXRD. Pola difraksi yang menggambarkan struktur kisi kristal dapat berupa puncak-puncak spesifik dari difraktogram PXRD. Pola difraksi merupakan sidik jari struktur kristal dari masing-masing fase. Pola difraksi dapat digunakan untuk mengidentifikasi terbentuknya struktur kristal baru dengan cara membandingkan kesamaan/perbedaan kristalografi tiap sampel. Terbentuknya kokristal ditandai dengan keberadaan puncak-puncak spesifik baru pada difraktogram (Wicaksono dkk., 2017).

b) Karakterisasi Kokristal dengan DSC

Data termodinamika didapat dari pengujian dengan DSC yaitu berupa titik lebur dan entalpi peleburan. DSC akan menganalisis sampel kokristal dan menunjukkan adanya suatu puncak endotermik yang berhubungan dengan titik lebur kokristal yang berbeda dengan titik lebur komponen asal (Wicaksono dkk., 2017).

c) Karakterisasi Kokristal dengan FTIR

Analisis untuk mendeteksi pembentukan kokristal melalui identifikasi gugus fungsi dan interaksi molekul dilakukan dengan pengujian FTIR. Adanya pergeseran frekuensi serapan pada spektrum FTIR menandakan adanya interaksi intermolekuler antara atorvastatin kalsium trihidrat dengan koformer (Wicaksono dkk., 2017).

d) Karakterisasi Kokristal dengan SEM

Informasi mikrograf berupa topografi permukaan dan morfologi (bentuk dan ukuran) partikel didapat dari pengamatan sampel kokristal dengan SEM. terbentuknya padatan dengan topografi permukaan dan morfologi yang berbeda dengan komponen awal merupakan tanda adanya pembentukan fase baru dari kokristal (Wicaksono dkk., 2017).

e) Pengujian Kelarutan dan Disolusi

Uji kelarutan berguna untuk mengetahui perbedaan kelarutan kokristal dengan bahan awal, sedangkan uji disolusi berguna untuk menghasilkan data profil disolusi dari kokristal, Untuk mengetahui sifat disolusi dari masing-masing sampel ditentukan nilai *Area Under Curve (AUC)* dan efisiensi disolusi (ED) dari masing-masing sampel (Wicaksono dkk., 2017).

f) Analisis Statistik

Perbedaan hasil karena adanya perbedaan perlakuan pada sampel dapat diketahui dengan dilakukannya analisis statistik. Alat yang digunakan untuk analisis statistik ialah perangkat lunak SPSS 16.0 *for windows*. Untuk mengetahui analisis distribusinya, sampel terlebih dahulu diuji dengan Shapiro-Wilk. Distribusi normal pada sampel dikatakan jika nilai signifikansi  $> 0,05$ . Sampel dianalisis dengan *T-independent* pada rentang kepercayaan 95%. Jika nilai  $p < 0,05$  maka perbedaan dianggap bermakna, jika nilai  $p > 0,05$  maka perbedaan dianggap tidak bermakna (Wicaksono dkk., 2017).

## BAB 5. KESIMPULAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

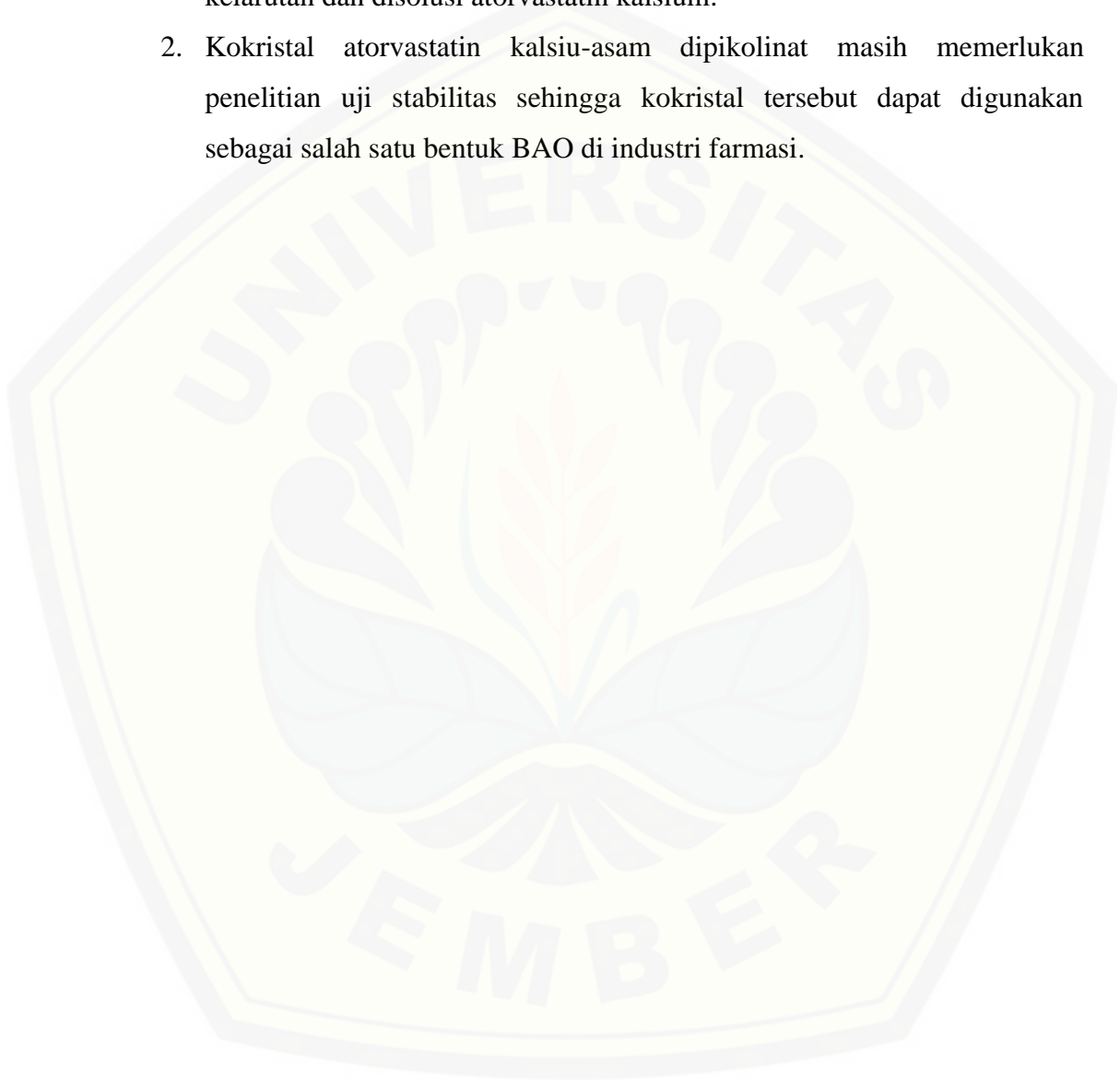
1. Atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat dengan metode penguapan pelarut terbukti dapat membentuk kokrisal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat.
2. Kokristal dari atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat terbentuk melalui *synthon* supramolekuler dari interaksi intermolekuler ikatan hidrogen yaitu terjadinya pergeseran puncak serapan atorvastatin kalsium jika dibandingkan dengan kokristal atorvastatin kalsium pada regangan bebas N-H dari  $3364\text{ cm}^{-1}$  bergeser menjadi  $3381\text{ cm}^{-1}$  dan regangan C=O dari  $1650\text{ cm}^{-1}$  bergeser menjadi  $1648\text{ cm}^{-1}$ . Spektrum FTIR kokristal atorvastatin kalsium- asam dipikolinat juga mengalami pergeseran puncak serapan jika dibandingkan dengan spektrum FTIR asam dipikolinat yaitu asam karboksilat regangan C=O dari  $1692\text{ cm}^{-1}$  bergeser menjadi  $1700,3\text{ cm}^{-1}$ , sedangkan untuk regangan O-H dari  $3070\text{ cm}^{-1}$  bergeser menjadi spektrum luas regangan OH pada  $2363\text{-}3181\text{ cm}^{-1}$ . Interaksi intermolekuler yang terjadi karena adanya ikatan hidrogen yang terbentuk pada gugus donor proton N-H atorvastatin kalsium berikatan dengan gugus akseptor proton C=O asam dipikolinat dan gugus akseptor proton C=O atorvastatin kalsium berikatan dengan gugus donor proton O-H asam dipikolinat.
3. Pembentukan kokristal dari atorvastatin kalsium dengan koformer asam dipikolinat terbukti dapat meningkatkan sifat kelarutan dan disolusi bahan awal atorvastatin kalsium.



## 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Pembentukan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat dapat digunakan sebagai salah satu solusi untuk mengatasi permasalahan kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium.
2. Kokristal atorvastatin kalsiu-asam dipikolinat masih memerlukan penelitian uji stabilitas sehingga kokristal tersebut dapat digunakan sebagai salah satu bentuk BAO di industri farmasi.



## DAFTAR PUSTAKA

- Aakeröy, C. B., M. E. Fasulo, dan J. Desper. 2007. Cocrystal or Salt: Does it Really Matter? *Molecular Pharmaceutics*. 4(3):317–322.
- Ansel, H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi IV*. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*. 8(2):89–98
- Banerjee, R., P. M. Bhatt, N. V. Ravindra, dan G. R. Desiraju. 2005. Saccharin Salts of Active Pharmaceutical Ingredients, Their Crystal Structures, and Increased Water Solubilities. *Crystal Growth and Design*. 5(6):2299–2309.
- Baweja, R. 1985. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 2nd ed. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 8(2):89–100
- Childs, S. L. dan K. I. Hardcastle. 2007. Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acids. *Crystal Growth and Design* 7(2):79–98
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Direktorat Jendral POM : Jakarta. 2014. "Fi 5~. Dalam Farmakope Indonesia Edisi V
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Desiraju, G. R. 1995. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1995. 6(2):85–92
- Di, L. dan E. H. Kerns. 2016. Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization. *Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization*. 8(2):80–90
- Dunitz, J. D. dan A. Gavezzotti. 2012. Supramolecular Synthons: Validation and Ranking of Intermolecular Interaction Energies. *Crystal Growth and Design* 5(2):83–92

- Frišćić, T. dan W. Jones. 2010. Benefits of Cocrystallisation in Pharmaceutical Materials Science: An Update. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010. 8(2):119–200
- Giron, D. 2007. Thermal Analysis of Drugs and Drug Products. *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*
- Gozali, D. dan Dkk. 2014. Karakterisasi dan Peningkatan Disolusi Kalsium Artovastatin Melalui Proses Mikrokristalisasi. *Bionatura-Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati Dan Fisik*. 16(1):16–20.
- Hiendrawan, S., B. Veriansyah, E. Widjojokusumo, S. N. Soewandhi, S. Wikarsa, dan R. R. Tjandrawinata. 2016. Simultaneous Cocrystallization and Micronization of Paracetamol-Dipicolinic Acid Cocrystal by Supercritical Antisolvent (Sas). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(2):89–98.
- Hu, L., D. Gu, Q. Hu, Y. Shi, dan N. Gao. 2014. Investigation of Solid Dispersion of Atorvastatin Calcium in Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinylpyrrolidone. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 8(2):89–98
- Issa, M. G. dan H. G. Ferraz. 2011. Intrinsic Dissolution as A Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with The Biopharmaceutics Classification System. *Dissolution Technologies* 5(2):70–95
- Jayasankar, A., A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao, dan N. Rodríguez-Hornedo. 2006. Cocrystal Formation During Cogrounding and Storage is Mediated by Amorphous Phase. *Pharmaceutical Research* 5(2):89–95
- Jie Lu. 2012. Crystallization And Transformation of Pharmaceutical Solid Forms. *African Journal Of Pharmacy And Pharmacology*. 6(9):581–591.
- Kadu, P. J., S. S. Kushare, D. D. Thacker, dan S. G. Gattani. 2011. Enhancement of Oral Bioavailability of Atorvastatin Calcium By Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (Sedds). *Pharmaceutical Development and Technology* 4(2):89–98

- Karagianni, A., M. Malamataris, dan K. Kachrimanis. 2018. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics*. 2018. 3(2):60–112
- Martin, A., S. J. dan C. A. 1993. *Farmasi Fisik Edisi 3 Jilid II*. Universitas Indonesia Press. 5(2):73–95
- Mirza, S., I. Miroshnyk, J. Heinämäki, dan J. Yliruusi. 2008. CO - Crystals : An Emerging Approach for Enhancing Properties of. *Dosis* 8(2):89–95
- Mustapa, D. R., F. Matematika, D. A. N. Ilmu, P. Alam, P. Studi, dan E. Farmasi. 2012. Pengaruh Suhu Pembentukan. *Universitas indonesia*. 6(2):43–92
- Najar, A. A. dan Y. Azim. 2014. Pharmaceutical Co-Crystals: A New Paradigm of Crystal Engineering. *Journal of the Indian Institute of Science*. 2014. 4(2):89–98
- Niazi, S. 2004. *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification*. Dalam *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*
- Niazi, S. K. 2016. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Second Edition: Volume One, Compressed Solid Products*. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Second Edition: Volume One, Compressed Solid Products*.
- O'Neil, M. J. 2006. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th edition*. Drug Development Research
- Pawar, P. Y., A. R. Bhagat, S. R. Lokhande, dan A. A. Bankar. 2013. Simultaneous Estimation of Atorvastatin Calcium and Aspirin In Pure and Capsule Dosage Form by Using U.V. Spectrophotometric Method. *Der Pharma Chemical*. 5(3):98–103.
- Qiao, N. dan Dkk. 2011. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *International Journal of Pharmaceutics* 4(2):89–98

- Raghuram Reddy Kothur\*, Adepu S Swetha, N. P. B. 2012. An Outline Of Crystal Engineering Of Pharmaceutical Co-Crystals And Application: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research & Development*. 4(08):84–92.
- Ranjbar, M., H. Aghabozorg, dan A. Moghimi. 2002. A Seven-Coordinate Pyridine-2,6-Dicarboxylate-Bridged Cadmium(II) Complex, at 110 k. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*4(2):89–98
- Rosenson, R. S. 2003. Rosuvastatin: A New Inhibitor of HMG-CoA Reductase for the Treatment of Dyslipidemia. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2003. 4(2):89–98
- Schultheiss, N. dan A. Newman. 2009. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Crystal Growth and Design*. 9(6):2950–2967.
- Sekhon, B. S. 2009. Pharmaceutical Co-Crystals - A Review. *Ars Pharmaceutica*. 2009. 3(2):79–98
- Shayanfar, A., H. Ghavimi, H. Hamishehkar, dan A. Jouyban. 2013. Coamorphous Atorvastatin Calcium to Improve its Physicochemical and Pharmacokinetic Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 16(4):577–587.
- Shete, G., V. Puri, L. Kumar, dan A. K. Bansal. 2010. Solid State Characterization of Commercial Crystalline and Amorphous Atorvastatin Calcium Samples. *AAPS PharmSciTech* 4(2):69–98
- Slieman, T. A. dan W. L. Nicholson. 2001. Role of Dipicolinic Acid in Survival of Bacillus Subtilis Spores Exposed to Artificial and Solar Uv Radiation. *Applied and Environmental Microbiology*. 67(3):1274–1279.
- Suryanarayanan, R. 1995. X-Ray Powder Diffractometer. 4(2):89–98
- Swarbrick, J. 2013. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 9(2):39–101
- Velmurugan, V., P. Palanisamy, R. Subramanian, N. Bhuvanesh, S. Gomathi, P. Muthiah, B. Nayagam, dan S. Kumaresan. 2016. Single Crystal Xrd,



Bioevaluation and Dft Analysis Of 4-Phenylsulfanylbutyric Acid (4psba) and its Cocystal With 2-Amino-5-Nitropyridine (2a5np). *American Chemical Science Journal*4(2):89–98

Wicaksono, Y., D. Setyawan, dan Siswandono. 2017. Formation of Ketoprofen-Malonic Acid Cocystal by Solvent Evaporation Method. *Indonesian Journal of Chemistry*9(2):39–101

Wicaksono, Y., D. Setyawan, S. Siswandono, dan T. A. Siswoyo. 2019. Preparation And Characterization Of A Novel Cocystal Of Atorvastatin Calcium With Succinic Acid Coformer. *Indonesian Journal of Chemistry*4(2):89–98

Wicaksono, Y., B. Wisudyaningsih, dan T. A. Siswoyo. 2013. Cocystal Of Atorvastatin Calcium – Malonic Acid. (37):75–78.

Wu, X., L. R. Whitfield, dan B. H. Stewart. 2000. Atorvastatin Transport in The Caco-2 Cell Model: Contributions of P- Glycoprotein and The Proton-Monocarboxylic Acid Co-Transporter. *Pharmaceutical Research*4(2):89–98

Yadav, P. S., V. Kumar, U. P. Singh, H. R. Bhat, dan B. Mazumder. 2013. Physicochemical Characterization and In Vitro Dissolution Studies of Solid Dispersions of Ketoprofen ith Pvp K30 And D-Mannitol. *Saudi Pharmaceutical Journal*4(2):89–98

Yamashita, H., Y. Hirakura, M. Yuda, T. Teramura, dan K. Terada. 2013. Detection of Cocystal Formation Based On Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis. *Pharmaceutical Research*4(2):89–98

Zaini, E., A. Halim, S. N. Soewandhi, dan Dwi Setyawan. 2011. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*4(2):89–98

Zhang, D., S. Member, dan A. Bhide. 2012. Dai zhang,. Ieee Journal Of Solid-State Circuit (37):75–78.

## LAMPIRAN

## A. Sertifikat Analisis Bahan Koformer Atorvastatin Kalsium

	<b>Certificate of Analysis</b>	Page: 1 of 3
	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS LITTLE ISLAND CORK, IRELAND PHONE: 00-353-21-4523609 FAX: 00-353-21-4523696	Generated By: Brian Craig

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

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

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

Site: mack029

Site: Same: LCR011

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

Test Item	Limit	Result
<b>Residual Solvents</b>		
Methanol	Not more than 0.05%	NOT DETECTED %
Methyl 1-Butyl Ether	Not more than 0.1%	<LOQ %
<b>Water Content</b>		
Water Content	Not less than 3.3% and not more than 5.5%	4.4 %
<b>Calcium</b>		
Calcium	Not less than 3.2% and not more than 3.8% on anhydrous basis	3.5 %
<b>Sodium</b>		
Sodium	Not more than 0.4% on an anhydrous basis	<LOD %
<b>Heavy Metals</b>		
Heavy Metals	Not more than 20 ppm	< 10 ppm
<b>Bulk Density</b>		
Tapped	Not more than 0.50 g/cc Not less than 0.05 g/cc	0.33 g/cc
<b>Particle Size</b>		
10th percentile (greater than)	Not more than 70 micrometres	23 micrometres
90th percentile (greater than)	Not less than 1 micrometres	1 micrometres
<b>Specific Rotation</b>		
Specific Rotation	-7 to -9 Degrees	-8 Degrees
<b>Cleaness</b>		
Cleaness	Not more than 20 ppm	< 20 ppm
<b>Enantiomeric Purity [Assay (Chiral HPLC)]</b>		
Enantiomeric Purity [Assay (Chiral HPLC)]	PD134799-38A: Not more than 0.3%	NOT DETECTED %

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

Site: 00000002

Issue Date: LIC817

	<b>Certificate of Analysis</b>	Page: 3 of 3
	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS LITTLE ISLAND COBK, IRELAND PHONE: 00-353-21-4523600 FAX: 00-353-21-4523696	Generated By: Brian Craig

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

LOQ (%w/w with respect to sample concentration)  
PD 138703-38A LOQ = 0.14%, PD 140086-38A LOQ = 0.08%  
PD 138723-38A LOQ = 0.07%, PD 139884 LOQ = 0.05%  
Individual Unspecified/Unknown Impurities LOQ = 0.05%  
Methanol LOQ = 0.025%, Methyl t-Butyl Ether LOQ = 0.07%  
PD 134299-38A LOQ = 0.15%

LDD (%w/w with respect to sample concentration)  
Sodium = 0.17%

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

Disposition: APPROVED  
Lot Dispositioned by: Brian Craig

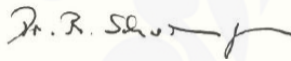
Note: Documentation is considered PROPRIETARY and is made available for business operations and review by employees and regulatory agencies. Distribution to third parties without prior permission is prohibited.

## B. Sertifikat Analisis Bahan Asam Dipikolinat

**SIGMA-ALDRICH®**3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA  
Email USA: techserv@sial.com Outside USA: eurtechserv@sial.com**Certificate of Analysis**

**Product Name:** 2,6-Pyridinedicarboxylic acid  
99 %  
**Product Number:** P63808  
**Batch Number:** BCCC7623  
**Brand:** Aldrich  
**CAS Number:** 499-83-2  
**Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>  
**Formula Weight:** 167.12  
**Quality Release Date:** 07 FEB 2020

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



Dr. Reinhold Schwenninger  
Quality Assurance  
Buchs, Switzerland

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



#### 4.1 Hasil Perhitungan Penimbangan Preparasi Sampel (1:1)

A. Atorvastatin Kalsium trihidrat ( $C_{66}H_{74}CaF_2N_4O_{13}$ )

Berat Molekul (BM) Atorvastatin Kalsium Trihidrat = 1209,4 g/mol

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

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

B. Asam Dipikolinat ( $C_7H_5NO_4$ )

Berat Molekul (BM) Asam dipikolinat = 167,12 g/mol

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

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

C. Perhitungan preparasi sampel dengan perbandingan stoikiometris 1:1 untuk menghasilkan 1 gram total jumlah sampel

Massa Atorvastatin Kalsium : Massa Asam Dipikolinat

=

1,209 mg : 0,167 mg

=

(1,209 × 800) : (0,167 × 800)

=

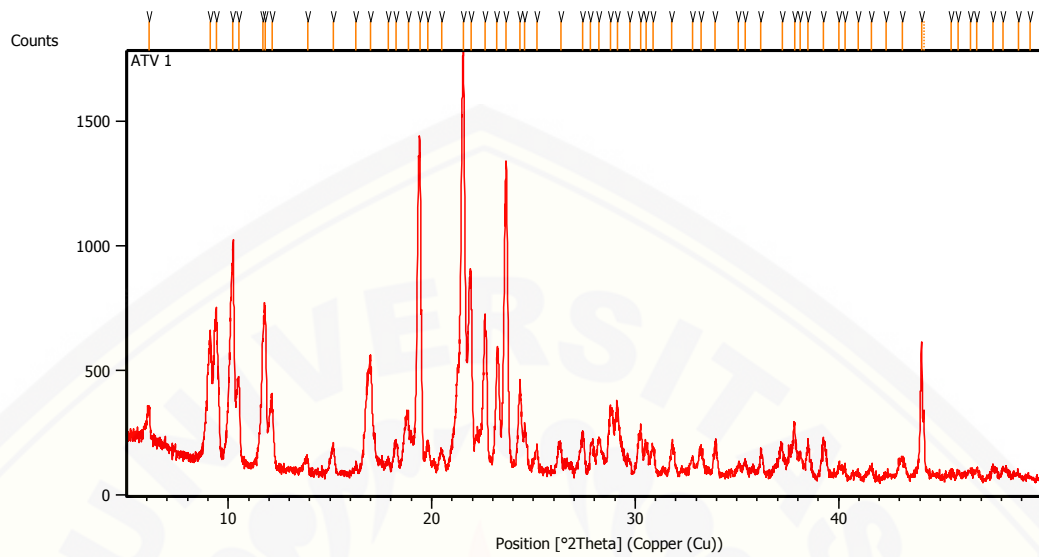
967,2 : 133,6

Jumlah total sampel kokristal atorvastatin-asam dipikolinat yang ditimbang

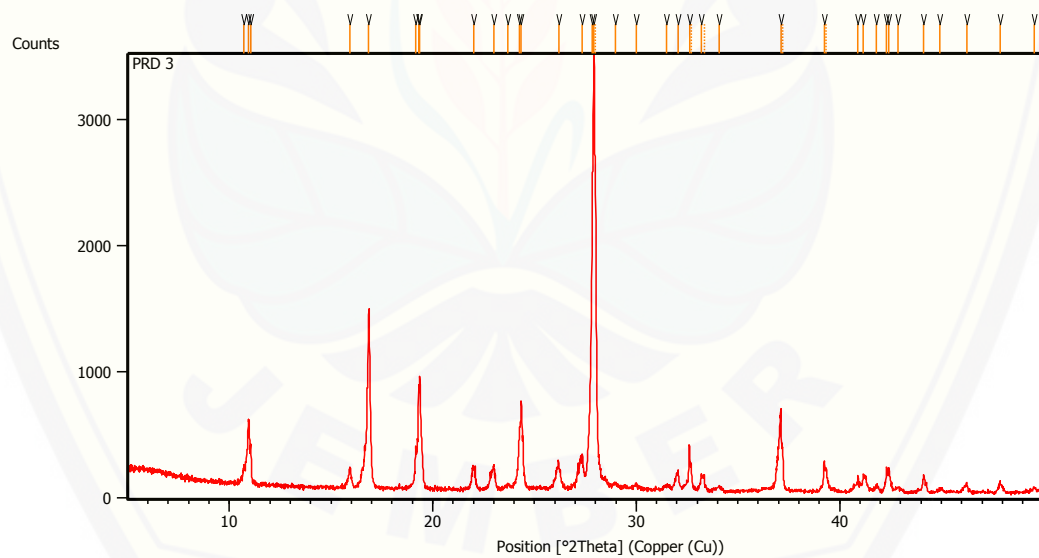
$$= 967,2 \text{ mg} + 133,6 \text{ mg} = 1101 \text{ mg} = 1,101 \text{ gram}$$

## 4.2 Data Karakterisasi dengan PXRD

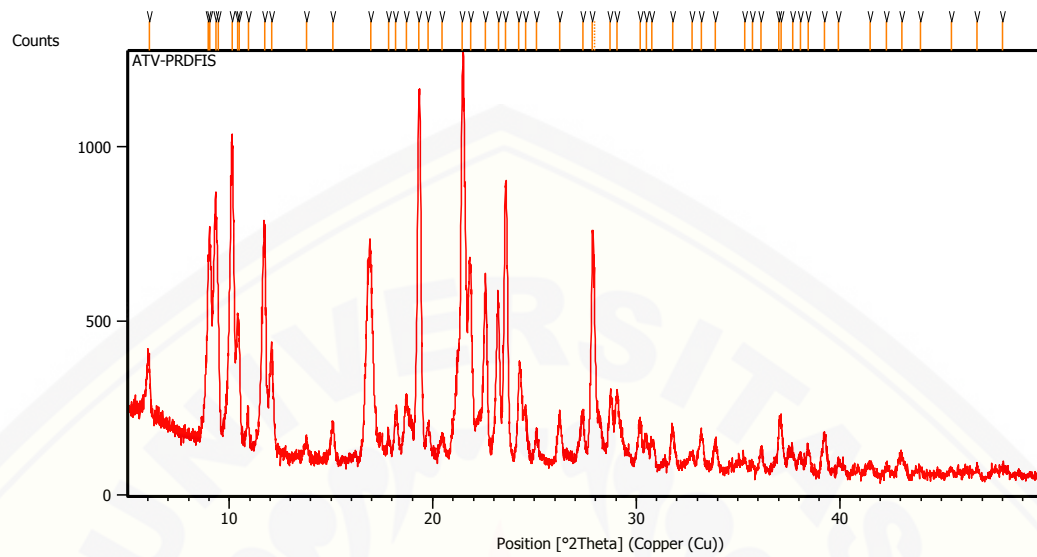
### A. Difraktogram PXRD Atorvastatin Kalsium



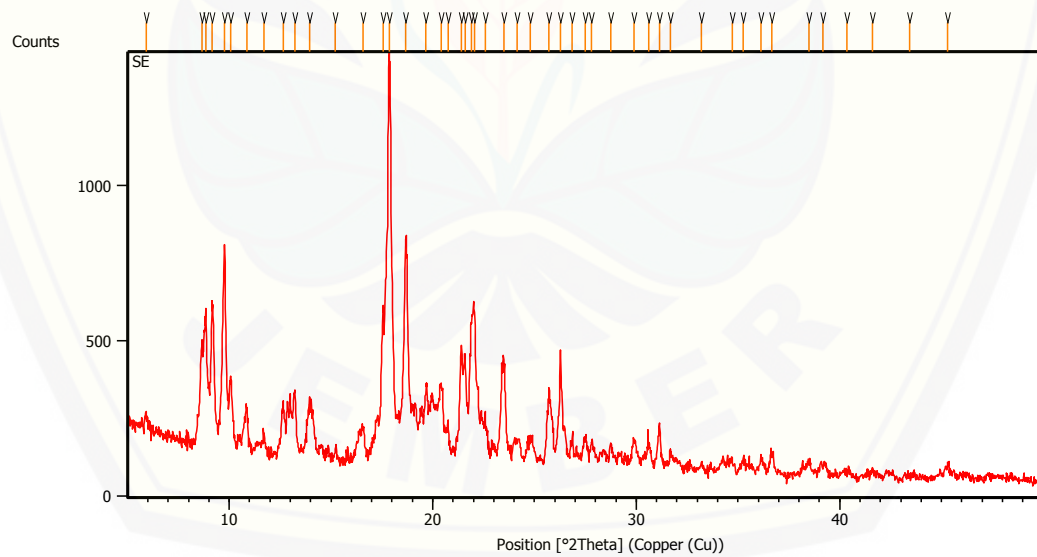
### B. Difraktogram PXRD Asam Dipikolinat



C. Difraktogram PXR D Campuran Fisik Atorvastatin Kalsium-Asam  
Dipikolinat



D. Difraktogram PXR D Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam  
Dipikolinat

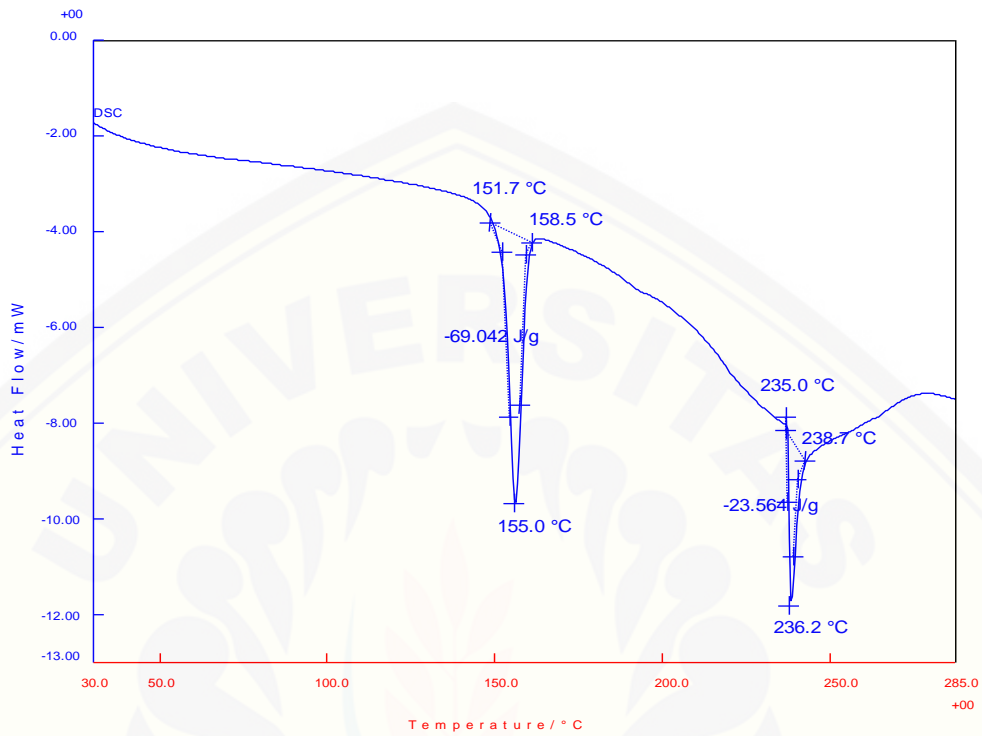


Perbandingan posisi  $2\theta(^{\circ})$  dan Intensitas Relatif (%) dari atorvastatin kalsium, campuran fisik Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat, dan kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat :

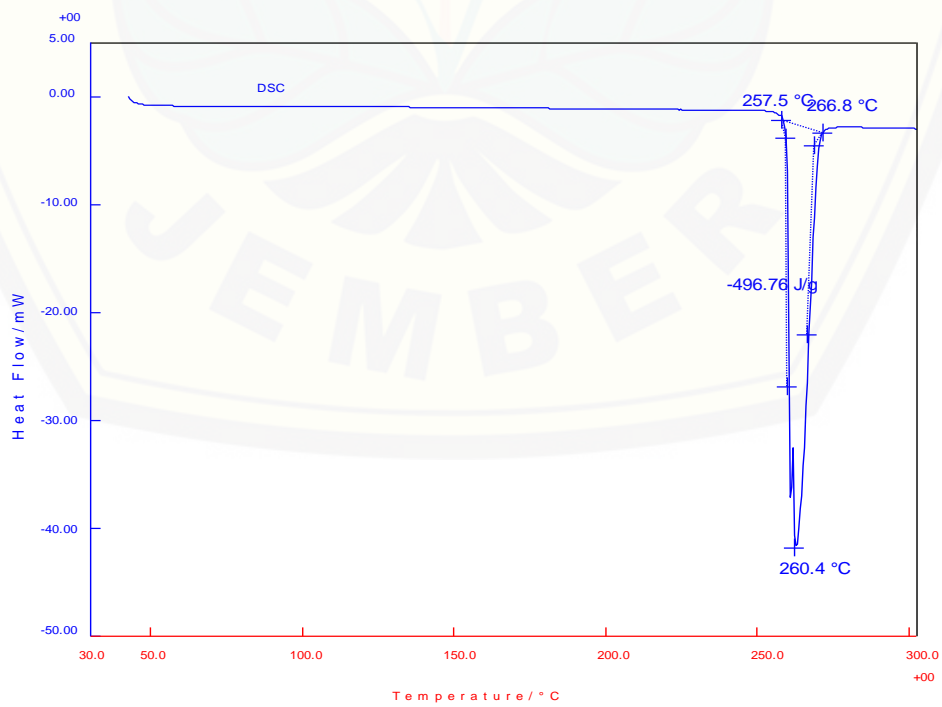
Posisi $2\theta(^{\circ})$ dan Intensitas Relatif (%)					
Atorvastatin Kalsium		Campuran Fisik Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat		Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat	
$2\theta(^{\circ})$	Intensitas Relatif (%)	$2\theta(^{\circ})$	Intensitas Relatif (%)	$2\theta(^{\circ})$	Intensitas Relatif (%)
6.12	16.04	6.06	30.81	5.91	15.51
9.11	33.80	8.96	57.12	8.64	32.05
9.41	39.64	9.04	64.68	8.85	40.75
10.23	53.54	9.34	73.11	9.15	42.48
10.54	21.85	9.47	42.27	9.76	56.14
11.69	32.12	10.15	89.08	10.06	24.57
11.83	36.91	10.41	43.57	10.86	16.75
12.15	19.81	10.49	35.59	11.69	10.77
-	-	10.93	17.61	12.66	18.25
-	-	11.74	62.68	13.22*	21.15
-	-	12.10	31.84	13.96	17.83
17.00	26.06	-	-	-	-
-	-	15.08	13.88	16.57	12.37
-	-	16.97	57.07	17.56	40.14
18.85	14.78	-	-	17.87*	100.00
19.41	78.94	18.19	15.74	18.66*	56.61
-	-	18.72	20.63	19.67	21.91
-	-	19.31	100.00	20.44	22.20
21.56	100.00	19.78	14.13	20.75	12.79
21.92	48.16	20.45	10.63	21.39	31.49
22.62	37.52	21.43	99.39	21.58	29.86
23.21	28.48	21.87	54.00	21.90	36.83
23.67	73.69	22.58	51.57	22.04	39.76
24.35	22.25	23.23	45.88	22.61	13.24
24.56	10.82	23.57	76.21	23.49*	27.98
-	-	24.24	27.90	-	-
-	-	24.55	17.44	-	-
27.44	10.84	25.08	10.53	25.71	20.78
-	-	26.23	15.35	26.28*	31.38
-	-	27.38	17.13	-	-
28.79	15.78	27.86	64.03	-	-
29.13	16.18	27.94	52.16	-	-
-	-	28.73	20.42	-	-
30.27	11.83	29.06	21.35	-	-
-	-	30.18	12.93	-	-
-	-	30.48	10.30	31.15	12.55
-	-	31.79	12.36	-	-
-	-	33.22	10.59	-	-
37.85	13.08	37.02	14.33	-	-
-	-	37.12	15.06	-	-
-	-	39.24	10.43	-	-

### 4.3 Kurva Termogram Karakterisasi DSC

#### C. Kurva Termogram DSC Atorvastatin Kalsium

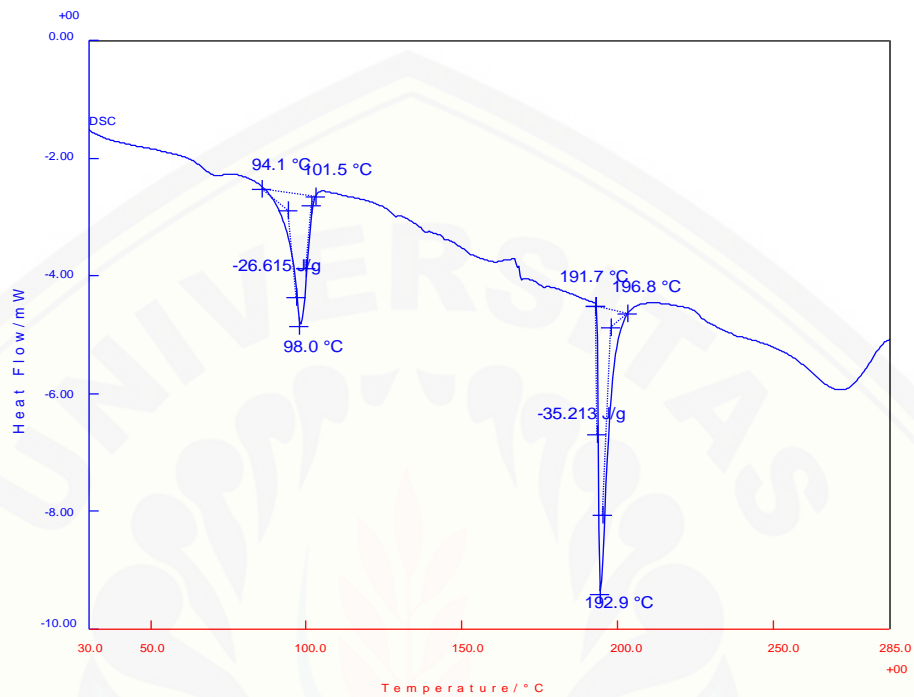


#### D. Kurva Termogram DSC Asam Dipikolinat



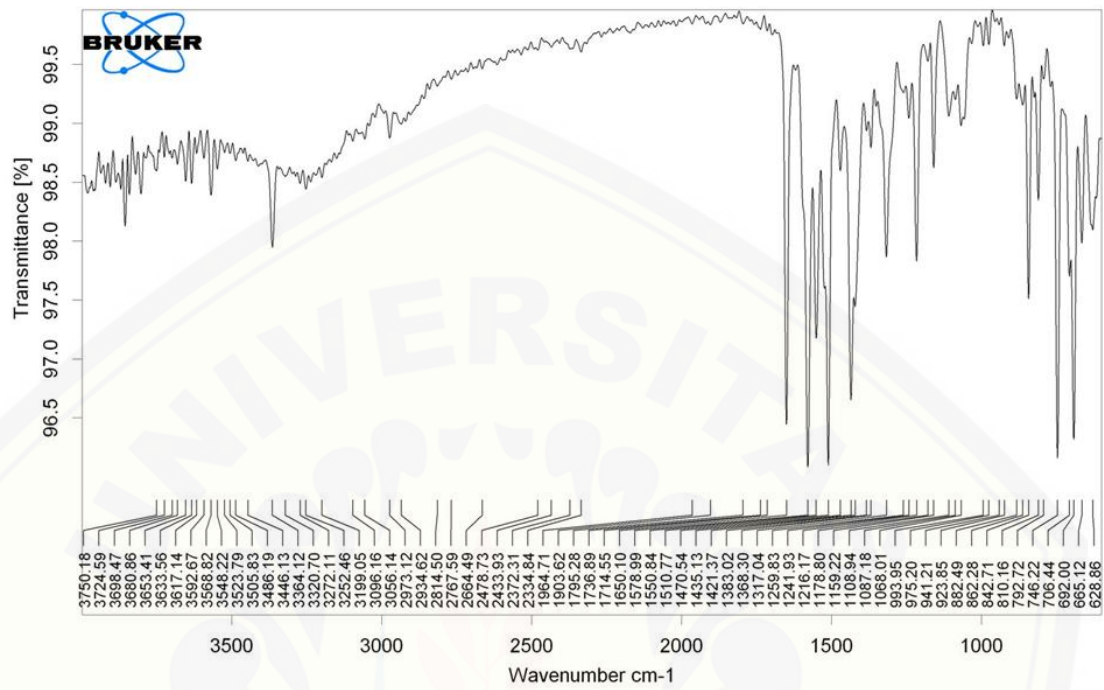


E. Kurva Termogram DSC Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat

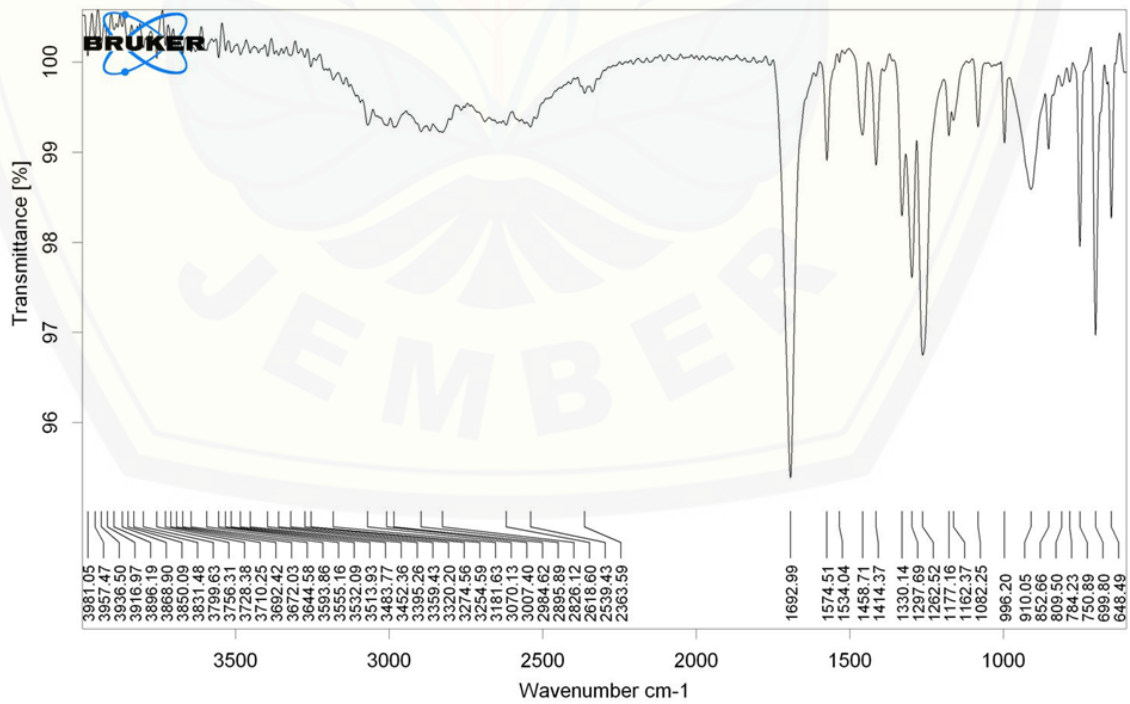


#### 4.4 Data Karakterisasi FTIR

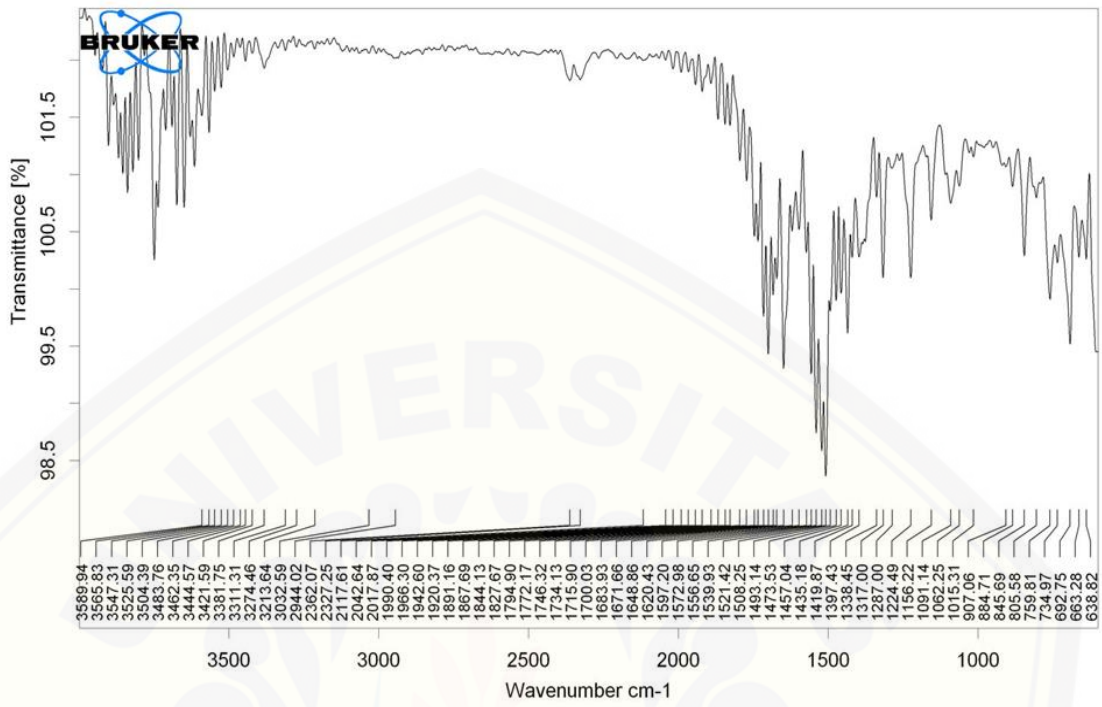
##### A. Spektrum FTIR Atorvastatin Kalsium



##### B. Spektrum FTIR Asam Dipikolinat



C. Spektrum FTIR Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat



#### 4.5 Perhitungan dan Data Hasil Scanning Panjang Gelombang

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

25 ppm =

$\frac{1}{4} \times 20 \text{ ml} = 5 \text{ ml}$ , maka 15 ml larutan atorvastati kalsium + 15 ml aquadest

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

25 ppm =

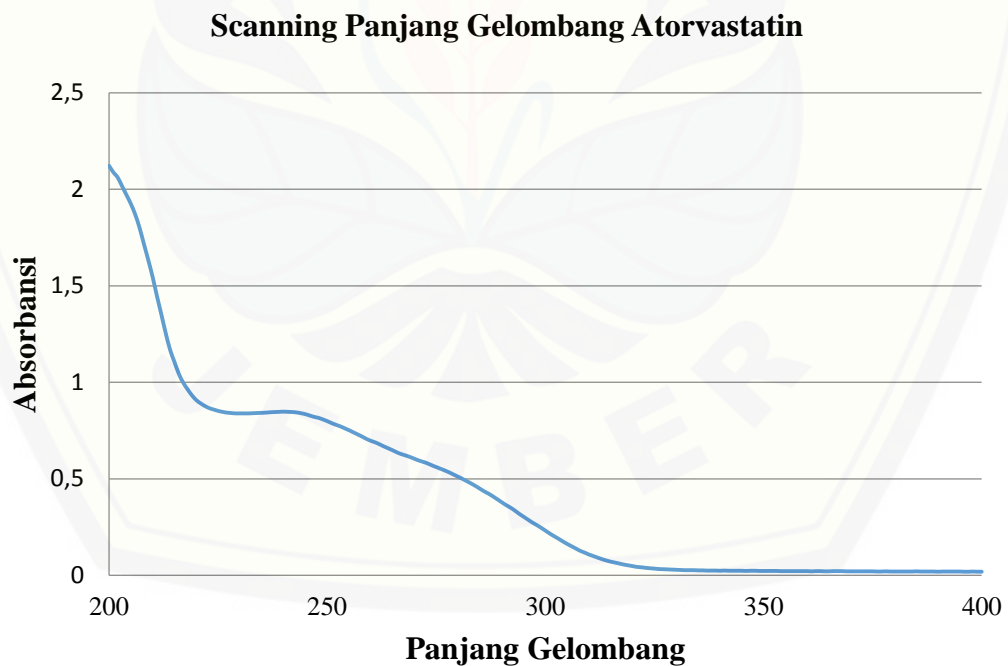
$\frac{1}{4} \times 20 \text{ ml} = 5 \text{ ml}$ , maka 15 ml larutan asam dipikolinat + 15 ml aquadest

Berikut data hasil scanning Atorvastatin Kalsium :

200	2,122	231	0,839	262	0,679	293	0,336	324	0,037
201	2,088	232	0,839	263	0,668	294	0,319	325	0,035
202	2,061	233	0,84	264	0,658	295	0,304	326	0,033
203	2,016	234	0,841	265	0,648	296	0,289	327	0,032
204	1,971	235	0,842	266	0,637	297	0,274	328	0,031
205	1,925	236	0,843	267	0,628	298	0,261	329	0,03
206	1,87	237	0,845	268	0,621	299	0,247	330	0,029
207	1,801	238	0,846	269	0,613	300	0,232	331	0,028
208	1,717	239	0,847	270	0,604	301	0,217	332	0,027
209	1,634	240	0,848	271	0,595	302	0,203	333	0,027
210	1,546	241	0,847	272	0,588	303	0,19	334	0,027
211	1,446	242	0,846	273	0,58	304	0,176	335	0,026
212	1,352	243	0,844	274	0,57	305	0,163	336	0,026
213	1,255	244	0,84	275	0,561	306	0,151	337	0,025
214	1,169	245	0,835	276	0,552	307	0,139	338	0,025
215	1,106	246	0,828	277	0,543	308	0,127	339	0,025
216	1,044	247	0,821	278	0,533	309	0,118	340	0,024
217	0,999	248	0,816	279	0,522	310	0,108	341	0,025
218	0,964	249	0,808	280	0,511	311	0,1	342	0,024
219	0,933	250	0,799	281	0,5	312	0,092	343	0,024
220	0,908	251	0,789	282	0,488	313	0,084	344	0,024
221	0,891	252	0,78	283	0,476	314	0,077	345	0,024
222	0,877	253	0,772	284	0,463	315	0,071	346	0,023
223	0,866	254	0,762	285	0,449	316	0,066	347	0,024
224	0,859	255	0,752	286	0,435	317	0,061	348	0,024
225	0,852	256	0,741	287	0,423	318	0,056	349	0,023
226	0,847	257	0,73	288	0,409	319	0,052	350	0,023
227	0,843	258	0,719	289	0,394	320	0,048	351	0,023
228	0,841	259	0,707	290	0,379	321	0,044	352	0,023
229	0,839	260	0,697	291	0,364	322	0,042	353	0,023
230	0,839	261	0,689	292	0,351	323	0,039	354	0,022

355	0,022	371	0,021	387	0,02
356	0,022	372	0,021	388	0,02
357	0,022	373	0,021	389	0,02
358	0,022	374	0,021	390	0,019
359	0,022	375	0,021	391	0,02
360	0,022	376	0,02	392	0,02
361	0,021	377	0,02	393	0,02
362	0,022	378	0,021	394	0,02
363	0,022	379	0,02	395	0,02
364	0,021	380	0,02	396	0,019
365	0,021	381	0,02	397	0,019
366	0,022	382	0,02	398	0,02
367	0,022	383	0,02	399	0,019
368	0,022	384	0,02	400	0,019
369	0,021	385	0,021		
370	0,021	386	0,02		

C. Berikut kurva hasil scanning panjang gelombang atorvastatin kalsium :





D. Berikut data hasil scanning Asam dipikolinat :

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

348	0,008	362	0,007	376	0,006	390	0,005
349	0,007	363	0,007	377	0,006	391	0,005
350	0,007	364	0,007	378	0,006	392	0,005
351	0,007	365	0,006	379	0,005	393	0,005
352	0,007	366	0,007	380	0,006	394	0,005
353	0,007	367	0,007	381	0,006	395	0,005
354	0,007	368	0,006	382	0,006	396	0,005
355	0,007	369	0,006	383	0,006	397	0,005
356	0,007	370	0,006	384	0,005	398	0,005
357	0,007	371	0,006	385	0,006	399	0,005
358	0,007	372	0,006	386	0,006	400	0,006
359	0,007	373	0,006	387	0,006		
360	0,007	374	0,007	388	0,006		
361	0,006	375	0,006	389	0,006		

E. Berikut kurva hasil scanning asam dipikolinat :



#### 4.6 Hasil Pengukuran Serapan Kurva Baku Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat dalam Media Aquadest

##### A. Perhitungan Kurva Baku Atorvastatin Kalsium

Hasil penimbangan = 10,4 mg (percobaan), teoritis=10 mg → ad 100 ml aquadest = 104 ppm (larutan baku induk)

Pengenceran =

- a. 10 ppm ( 1,5 ml larutan induk ad 13,5 ml aquadest ) → 10,4 ppm
- b. 15 ppm ( 2,24 ml larutan induk ad 12,76 ml aquadest ) →15,6 ppm
- c. 20 ppm ( 3 ml larutan induk ad 12 ml aquadest ) →20,8 ppm
- d. 25 ppm ( 3,75 ml larutan induk ad 11,25ml aquadest ) →26 ppm
- e. 30 ppm ( 4,50 ml larutan induk ad 10,5 ml aquadest ) →31,2 ppm
- f. 35 ppm ( 5,24 ml larutan induk ad 9,76 ml aquadest ) →36,4 ppm
- g. 40 ppm (6 ml larutan induk ad 9 ml aquadest) →41,6 ppm

##### B. Tabel hasil pengukuran kurva baku atorvastatin kalsium dengan Spektrofometer Uv-vis

No.	Kadar (ppm)	Absorbansi
1.	10.4	0.099
2.	15.6	0.143
3.	20.8	0.184
4.	26	0.238
5.	31.2	0.282
6.	36.4	0.329
7.	41.6	0.375

#### 4.7 Hasil Pengujian Kelarutan

##### A. Tabel Perbandingan Hasil Uji kelarutan Atorvastatin Kalsium dan Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat

No	Sampel	Penimbangan (mg)	Serapan	C 10x (ppm)	C (ppm)	Rata-rata±SD (CV)
1.	Atorvastatin Kalsium	20,2	0,112	12,146 ppm	121,46 ppm	127,63 ± 7,52 (5,89)
		20,3	0,125	13,601 ppm	136,01 ppm	
		20,2	0,115	12,543 ppm	125,43 ppm	
2.	Kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	20,2	0,301	33,382 ppm	333,82 ppm	344,31 ± 37,09 (10,77)
		20,1	0,283	31,359 ppm	313,59 ppm	
		20,3	0,347	38,551 ppm	385,51 ppm	

##### B. Perhitungan Pengujian kelarutan (contoh) :

Sampel kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat

Replikasi 1

Berat sampel = 20,2 mg

Serapan = 0,301

Kurva baku atorvastatin 300 nm dalam media air suling adalah

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

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

$$x = 33,382 \text{ ppm} \times 10 \text{ (pengenceran 10x)} = 333,82 \text{ ppm}$$

##### C. Perhitungan Pengenceran (contoh) :

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

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

#### 4.8 Perhitungan dan Data Hasil Penetapan Kadar

A.

Replikasi	Penimbangan (mg)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Jumlah Atorvastatin Kalsium ( $\mu\text{g}$ )	Kadar Atorvastatin Kalsium (Sampel) (%)
1.	10 mg	0,323	35,854	896,4	89,64
2.	10 mg	0,313	34,730	868,3	86,83
3.	10 mg	0,317	35,180	879,5	87,95
Rata-rata kadar atorvastatin kalsium $\pm$ SD				88,137 $\pm$ 1,414	

B. Perhitungan penetapan kadar (contoh)

Perhitungan penetapan kadar atorvastatin kalsium replikasi 1

Berat sampel = 10 mg

Absorbansi = 0,323

Kurva baku atorvastatin kalsium 300 nm dalam aquadest adalah

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

$$0,323 = 0,0089x + 0,0039$$

$$x = 35,854 \text{ ppm}$$

C. Perhitungan Jumlah Atorvastatin kalsium dan Kadar Atorvastatin Kalsium (contoh)

Replikasi 1

Kadar = 35,854 ppm

$$\text{Kadar larutan} = \frac{10 \text{ mg (sampel)}}{250 \text{ ml (aquadest)}} \times 1000 \text{ ppm} = 40 \text{ ppm}$$

$$\text{Jumlah atorvastatin kalsium} = \frac{35,854 \text{ ppm}}{40 \text{ ppm}} = 0,8964 \text{ mg} = 896,4 \mu\text{g}$$

$$\text{Kadar atorvastatin kalsium (\%)} = 0,8964 \text{ mg} \times 100\% = 89,64 \%$$

D. Perhitungan kadar teoritis atorvastatin kalsium

Perbandingan stoikiometris atorvastatin : asam dipikolinat = 1:1

BM Atorvastatin kalsium = 1209,4 g/mol

BM asam dipikolinat = 167,12 g/mol

Kadar Atorvastatin kalsium teoritis

$$= \frac{\text{BM Atorvastatin Kalsium}}{\text{Total BM Atorvastatin Kalsium-Asam dipikolinat}} \times 100\%$$

$$= \frac{1209,4 \text{ g/mol}}{167,12 \text{ g/mol}} \times 100\%$$

$$= 87,86 \%$$

Perhitungan jumlah sampel atorvastatin kalsium-asam dipikolinat yang ekuivalen dengan 20 mg atorvastatin kalsium

Rata-rata kadar atorvastatin kalsium yang didapat :



$$\text{Maka : } \frac{100\%}{\text{Rata-Rata Kadar}} \times 20 \text{ mg} = \frac{100\%}{88,137\%} \times 20 \text{ mg} = 22,692 \text{ mg}$$

#### 4.9 Hasil Uji Disolusi

##### A. Perhitungan Uji Disolusi Atorvastatin Kalsium

###### Replikasi 1 (penimbangan 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 900 ml (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,061	6,42	5,78	0	5,78	28,90
20	0,080	8,55	7,70	0,03	7,73	38,65
30	0,096	10,35	9,32	0,07	9,39	46,95
40	0,113	12,26	11,03	0,09	11,12	55,60
50	0,164	17,99	16,19	0,11	16,3	81,50
60	0,191	21,02	18,92	0,15	19,07	95,35

###### Replikasi 2 (penimbangan 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 900 ml (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,094	10,12	9,11	0	9,11	45,55
20	0,174	19,11	17,20	0,05	17,25	86,25
30	0,156	17,09	15,38	0,15	15,53	77,65
40	0,174	19,11	17,20	0,18	17,38	86,90
50	0,153	16,75	15,08	0,18	15,26	76,30
60	0,173	19	17,1	0,18	17,28	86,40

Replikasi 3 (penimbangan 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 900 ml (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,181	19,90	17,91	0	17,91	89,95
20	0,174	19,11	17,20	0,10	17,30	86,50
30	0,176	19,34	17,41	0,20	17,61	88,05
40	0,176	19,34	17,41	0,19	17,60	88,00
50	0,171	18,78	16,90	0,19	17,09	85,45
60	0,178	19,56	17,60	0,19	17,79	88,95

Rata±SD % ATV yang terdisolusi pada atorvastatin kalsium

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

## B. Perhitungan Uji Disolusi Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam

## Dipikolinat

## Replikasi 1 (penimbangan = 22,69 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AM dalam 900 ml (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,108	11,70	10,53	0	10,53	52,65
20	0,116	12,60	11,34	0,06	11,40	57,00
30	0,132	14,39	12,95	0,12	13,07	65,35
40	0,144	15,74	14,17	0,13	14,30	71,50
50	0,176	19,34	17,41	0,15	17,56	87,80
60	0,177	19,45	17,51	0,17	17,68	88,40

## Replikasi 2 (penimbangan = 22,69 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AD dalam 900 ml (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,133	14,51	13,06	0	13,06	65,30
20	0,148	16,19	14,57	0,07	14,64	73,20
30	0,168	18,44	16,60	0,15	16,75	83,75
40	0,166	18,21	16,39	0,17	16,56	82,80
50	0,171	18,78	16,90	0,18	17,08	85,40
60	0,190	20,91	18,82	0,19	19,01	95,05

## Replikasi 3 (penimbangan = 22,69 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AD dalam 900 ml (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,131	14,28	12,85	0	12,85	64,25
20	0,147	16,08	14,47	0,07	14,54	72,70
30	0,174	19,11	17,20	0,15	17,35	86,75
40	0,176	19,34	17,41	0,18	17,59	87,95
50	0,181	19,90	17,91	0,19	18,10	90,50
60	0,183	20,12	18,11	0,20	18,31	91,55

## Rata±SD % ATV yang terdisolusi pada sampel kokristal atorvastatin kalsium-asam dipikolinat

Waktu (menit ke-)	Profil Pelepasan Atorvastatin Kalsium			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata ± SD
10	52,65	65,30	64,25	60,73 ± 7,02
20	57,00	73,20	72,70	67,63 ± 9,21
30	65,35	83,75	86,75	78,62 ± 11,59
40	71,50	82,80	87,95	80,75 ± 8,41
50	87,80	85,40	90,50	87,9 ± 2,55
60	88,40	95,05	91,55	91,67 ± 3,33

Contoh Perhitungan % disolusi atorvastatin kalsium

Pengambilan sampel kokrisal atorvasatin kalsium-asam dipikolinat

replikasi 1= 5 ml

Serapan menit ke-20 = 0,116

Kadar Atorvastatin dalam 900 ml, 0 menit = 0

Kadar Atorvastatin dalam 900 ml, 10 menit = 10,53

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

Maka :

- Kadar sampel pada menit ke-20 :

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

$$0,116 = 0,0089x + 0,0039$$

$$x = 12,60 \text{ ppm}$$

- Kadar dalam 0,9 L

$$12,60 \text{ ppm (mg/L)} \times 0,9 \text{ L} = 11,34 \text{ mg}$$

- Faktor Koreksi Wuster

$$\frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times (0 + 10,53) = 0,06$$

- Jumlah yang terdisolusi

Kadar dalam 900 ml + Faktor koreksi wuster

$$= 11,34 \text{ mg} + 0,06 \text{ mg} = 11,46 \text{ mg}$$

- % terdisolusi

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

$$= \frac{11,46}{88,14\% \times 22,69 \text{ mg}} \times 100\% = 57,00\%$$



Data AUC % disolusi Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat

Waktu (menit)	AUC %terdisolusi (%xmenit) Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
	T0-10	263,25	326,5
T10-20	548,25	692	684,75
T20-30	602,5	784,75	797,25
T30-40	675	832,75	873,50
T40-t50	795,5	841	892,25
T50-60	881	902,25	910,25

Waktu (menit)	AUC %terdisolusi (%xmenit) Atorvastatin Kalsium		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
T0-10	144,5	227,75	449,75
T10-20	337,75	659	882,25
T20-30	428	819,5	872,75
T30-40	512,75	822,75	880,25
T40-t50	685,5	816	867,25
T50-60	884,25	813,5	871,75

- Perhitungan AUC % disolusi :

Sampel Kokristal Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat

Replikasi I

Rumus AUC t0-10 =  $\frac{1}{2} \times \text{alas} \times \text{tinggi}$

$$T0-10 = \frac{1}{2} \times 10 \times 52,65 = 236,25$$

Rumus AUC t20-t60 =  $\frac{1}{2} \times (a+b) \times \text{tinggi}$

$$T10-20 = \frac{1}{2} \times (52,65 + 57,00) \times 10 = 548,25$$

Contoh Perhitungan Efisiensi Disolusi (ED)

Diketahui :

AUC<sub>0-60</sub> Atorvastatin Kalsium-Asam Dipikolinat = 4208,33

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

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

$$\begin{aligned} \text{ED}_{0-60} &= \frac{4208,33}{100 \times 60} \times 100\% \\ &= 70,14 \% \end{aligned}$$

4.10 Hasil Pengujian Statistika Data Uji Kelarutan

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Kelarutan	Atorvastatin Kalsium	.282	3	.	.936	3	.510
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	.278	3	.	.940	3	.528

Group Statistics

	Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kelarutan	Atorvastatin Kalsium	3	127.6333	7.52108	4.34230
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	3	344.3067	37.08907	21.41339

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Kelarutan	Equal variances assumed	5.666	.076	-9.917	4	.001	-216.67333	21.84922	-277.33651	-156.01016
	Equal variances not assumed			-9.917	2.164	.008	-216.67333	21.84922	-304.16774	-129.17893

#### 4.11 Hasil Pengujian Statistika Data Uji Disolusi

##### Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
AUC	Atorvastatin Kalsium	.253	3	.	.964	3	.637
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	.337	3	.	.855	3	.253

a. Lilliefors Significance Correction

##### Group Statistics

	Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
AUC	Atorvastatin Kalsium	3	4000.00	916.515	529.150
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	3	4233.33	378.594	218.581

##### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
AUC	Equal variances assumed	2.236	.209	-.408	4	.001	-.233.333	572.519	-1822.900	1356.234
	Equal variances not assumed			-.408	2.663	.009	-.233.333	572.519	-2192.880	1726.213

#### 4.12 Hasil Pengujian Statistika Data Efisiensi Disolusi

##### Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
DE	Atorvastatin Kalsium	.253	3	.	.964	3	.637
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	.328	3	.	.871	3	.298

a. Lilliefors Significance Correction

##### Group Statistics

	Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DE	Atorvastatin Kalsium	3	66.67	15.275	8.819
	Kokristal Atorvastatin kalsium-asam dipikolinat	3	70.33	6.429	3.712

##### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
DE	Equal variances assumed	2.166	.215	-.383	4	.017	-3.667	9.568	-30.233	22.900
	Equal variances not assumed			-.383	2.687	.019	-3.667	9.568	-36.226	28.893