



**PREPARASI KOKKRISTAL SISTEM BINER
ATORVASTATIN KALSIMUM - ASAM MALEAT MELALUI
METODE *SPRAY DRYING* UNTUK PENINGKATAN
KELARUTAN DAN DISOLUSI**

SKRIPSI

oleh:

Sri Yessika Saragih

NIM 162210101006

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2020



**PREPARASI KOKRISTAL SISTEM BINER ATORVASTATIN
KALSIMUM - ASAM MALEAT MELALUI METODE *SPRAY DRYING*
UNTUK PENINGKATAN KELARUTAN DAN DISOLUSI**

SKRIPSI

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

Oleh:

Sri Yessika Saragih

NIM 162210101006

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2020

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa memberikan nikmat, rahmat, kemudahan, kelancaran serta petunjuk-Nya kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini;
2. Orang tua saya, Bapak Joniel Saragih dan Ibu Rulina Purba yang senantiasa mendoakan dan mendukung saya, memberikan kasih sayang dan perhatian yang tiada hentinya, serta telah berjerih payah berkorban baik tenaga maupun pikiran untuk memperjuangkan dan mendukung masa depan saya;
3. Saudara kandung tersayang, Serena Angelina Saragih yang senantiasa memberikan doa dan dukungan, serta keluarga besar Saragih dan Purba yang memberikan banyak nasehat dan pembelajaran;
4. Bapak Dr.Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt. dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing saya hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik;
5. Guru-guru saya di TK Tabitha Nongsa, SDN 002 Nongsa, SMPN 12 Batam, SMAN 3 Batam, dan seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mendidik dan membimbing, serta memberikan banyak ilmu yang bermanfaat.
6. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

“Ora et labora”

“Berdoa dan Bekerja”

(St. Benediktus)

“Mintalah, maka akan diberikan kepadamu;

carilah, maka kamu akan mendapat;

ketoklah, maka pintu akan dibukakan bagimu.

Karena setiap orang yang meminta, menerima, mendapat
dan setiap orang yang mengetok, baginya pintu dibukakan”

(Matius 7:7)

“Ia membuat segala sesuatu indah pada waktunya”

(Pengkhotbah 3:11)

“Sabar, satu-persatu”

(Nanti Kita Cerita Tentang Hari Ini)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sri Yessika Saragih

NIM : 162210101006

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “pembentukan kokristal sistem biner atorvastatin kalsium – asam maleat melalui metode *spray drying* untuk peningkatan kelarutan dan disolusi” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan sendiri. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 26 Maret 2020

Yang menyatakan,

Sri Yessika Saragih

162210101006

SKRIPSI

**PREPARASI KOKRISTAL SISTEM BINER ATORVASTATIN
KALSIMUM - ASAM MALEAT MELALUI METODE *SPRAY DRYING*
UNTUK PENINGKATAN KELARUTAN DAN DISOLUSI**

oleh:

Sri Yessika Saragih

NIM 162210101006

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Preparasi Kokristal Sistem Biner Atorvastatin Kalsium – Asam Maleat Melalui Metode *Spray Drying* Untuk Peningkatan Kelarutan Dan Disolusi” karya Sri Yessika Saragih telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : 26 Maret 2020

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 198004052005012005

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 198401242008011001

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

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Preparasi Kokristal Sistem Biner Atorvastatin Kalsium – Asam Maleat Melalui Metode *Spray Drying* Untuk Peningkatan Kelarutan Dan Disolusi:
Sri Yessika Saragih: 162210101006; 91 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Atorvastatin kalsium merupakan salah satu bahan aktif farmasi golongan statin yang efektif digunakan dalam menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Atorvastatin kalsium bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase sehingga konversi HMG-CoA menjadi prekursor kolesterol yaitu mevalonat dapat dikontrol. Oleh karena itu, atorvastatin kalsium menjadi lini pertama dalam terapi dislipidemia dan penyakit jantung koroner yang disebabkan oleh peningkatan kadar kolesterol.

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), atorvastatin kalsium termasuk dalam obat kelas II yang artinya mempunyai kelarutan kecil namun permeabilitas yang besar. Hal ini menyebabkan atorvastatin kalsium memiliki bioavailabilitas sekitar 12-14%. Bioavailabilitas yang kecil menunjukkan bahwa laju disolusi obat tersebut rendah, sehingga *rate limiting* step yang dimiliki pada atorvastatin kalsium terdapat pada laju disolusi.

Telah banyak dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium. Salah satu penelitian yang dilakukan adalah dengan pembuatan kokristal. Penelitian membuktikan bahwa kelarutan atorvastatin kalsium meningkat sebesar 192% melalui pembentukan kokristal. Kokristal adalah suatu sistem yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat dengan perbandingan stoikiometris yang terdapat dalam satu kisi yang sama, dihubungkan oleh interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen dan membentuk suatu supramolekuler *synthon*. Kelebihan yang dimiliki sistem ini adalah lebih stabil dibandingkan bentuk amorf, tidak mempengaruhi aktivitas farmakologi dari zat aktif namun meningkatkan sifat fisika seperti kelarutan dan laju disolusi.

Pemilihan koformer adalah hal yang penting dalam pembuatan kokristal. Koformer adalah molekul yang menjadi agen kokristalisasi, sehingga penggabungan zat aktif dengan molekul lain dapat diterima secara farmasi dalam kisi sebuah kristal. Koformer yang dapat digunakan adalah bahan yang dapat

diterima dalam sediaan, mudah larut dalam air, mampu berikatan secara nonkovalen dan mengandung gugus fungsi yang dapat menghasilkan ikatan hidrogen yang kuat. Salah satu koformer yang dapat digunakan adalah asam maleat, dimana asam maleat memiliki dua gugus asam karboksilat dan memiliki kelarutan yang baik dalam air. Salah satu metode dalam pembuatan kokristal adalah *spray drying*. Metode ini akan mengubah bahan baku berupa cairan menjadi partikel kering dengan pengeringan. Metode ini mempunyai kelebihan yaitu prosesnya dapat dilakukan dengan cepat dan teknologinya yang cukup baik sehingga dapat mengontrol ukuran partikel dan melakukan variabel proses dengan baik dan memiliki rentang yang luas terhadap pasangan obat dan koformer.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa preparasi sampel atorvastatin kalsium dengan koformer asam maleat menggunakan metode *spray drying* membentuk suatu ko-amorf. Ko-amorf adalah suatu sistem multikomponen padat amorf yang terdiri dari dua atau lebih molekul kecil yang dapat berupa kombinasi obat atau obat dan eksipien. Eksipien yang dapat digunakan dalam preparasi ko-amorf seperti asam amino, asam karboksilat, nikotinamida dan sakarin. Ko-amorf dapat terbentuk ketika sampel menggunakan eksipien yang mengandung gugus asam karboksilat serta di preparasi menggunakan metode *spray drying*. Hasil karakterisasi sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat menggunakan PXRD dimana sampel memberikan “*Amorphous Halo Pattern*”, karakterisasi FTIR dimana sampel mengalami perubahan dan pergeseran puncak serapan, karakterisasi DSC dimana sampel memiliki puncak termogram yang landai, serta karakterisasi SEM dimana sampel membentuk suatu agregat. Ko-amorf secara teoritis memiliki keuntungan yang merupakan gabungan dari kokristal dan amorf, sehingga ia memiliki kelarutan, laju disolusi dan stabilitas yang baik. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kelarutan dan laju disolusi dari sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat mengalami peningkatan kelarutan dan laju disolusi dan berdasarkan pengujian statistik *one sample t-test* dari sampel mengalami perbedaan yang signifikan.

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, nikmat, dan karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Preparasi Kokristal Sistem Biner Atorvastatin Kalsium – Asam Maleat Melalui Metode *Spray Drying* Untuk Peningkatan Kelarutan Dan Disolusi”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan nikmat dan kesempatan luar biasa kepada penulis sehingga skripsi ini bisa selesai;
2. Bapak Joniel Saragih dan Ibu Rulina Purba yang senantiasa mendoakan untuk kebaikan saya serta telah berjerih payah berkorban baik tenaga maupun pikiran untuk memperjuangkan dan mendukung masa depan saya;
3. Saudara kandung tersayang Serena Angelina Saragih yang senantiasa memberikan doa dan dukungan;
4. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
5. Bapak Prof.Drs Bambang Kuswandi,M.Sc.,Ph.D selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. Bapak Dr.Yudi Wicaksono,S.Si., Apt., M.Si dan Ibu Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing saya hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik;
7. Bapak Dwi Nurahmanto,S.Farm.,M.Sc.,Apt dan Bapak Eka Deddy Irawan,S.Si.,M.Sc.,Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan, kritik, dan saran yang sangat membangun dalam penulisan skripsi ini;

8. Guru-guru penulis di TK Tabitha Nongsa, SDN 002 Nongsa, SMPN 12 Batam, SMAN 03 Batam, dan seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mendidik dan membimbing, serta memberikan banyak ilmu yang bermanfaat bagi penulis;
9. Seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember, terima kasih atas ilmu yang diberikan, bimbingan dan bantuannya selama ini;
10. Ibu Itus, Mbak titin, Ibu Wayan, Mbak Hani, Mbak Dinik, dan Mbak Indri yang telah membantu penulis selama melakukan penelitian di laboratorium;
11. Teman seperjuangan skripsi “Drug Modification – RG”, Lyta Septi Fauziah, Sofyan Dimas, Shafira Faradiba, Heni Ratna Dila, dan Nadifa Nada yang telah banyak membantu dan bekerja sama hingga dapat menyelesaikan skripsi ini, terima kasih atas suka, duka, pelajaran berharga, pengalaman, dan kebersamaannya selama ini;
12. Teman sepersaudaraan dari SMA “Wonderful Sister”, Christy Jessica, Jessica Debora, Geo Fani, Helena Virginia, Regina Samosir, Riris Silalahi, Angela Marici, Gresya Elizabeth yang selalu memberikan dukungan kepada saya, menguatkan saya dalam menggapai mimpi saya, terima kasih atas kebersamaannya, suka, duka, dan pelajaran berharga selama ini;
13. Teman seperjuangan dari mahasiswa baru “Radar Bom”, Amelia Windi, Salsabila Hastuti, Salsabila Ayundifa, Lyta Septi, Nadifa Nada, Heni Ratna Dila yang telah mewarnai kehidupan penulis dari mahasiswa baru hingga penyelesaian skripsi ini, terima kasih atas suka, duka, kegilaan, pelajaran berharga, pengalaman dan kebersamaannya selama ini;
14. Teman seperbatakan saya “Menantu Idaman”, Olivia Sembiring, Triwanti Pangaribuan yang telah memberikan saya motivasi, warna dalam kehidupan saya, terima kasih atas semangat yang telah diberikan, doa, dukungan dan kebersamaannya selama ini;
15. Teman seperjulidan “Pesan Kopi”, Mariatul Kibthiyah, Jeni Juharsita, Amelia Windi, Tyas Putri yang telah mewarnai kehidupan penulis dengan

perjulidan, terima kasih atas kebersamaannya, kehebohannya dan kegilaannya;

16. Teman seperjuangan “Bulan Bintang”, Finola Calysta, Monika Triwulandari, Amelia Windi, Jeni Juharsita, Linda Devita, Tyas Putri, Harizzasi, Dwi Indah yang telah memberikan warna kepada penulis dengan kehebohannya, terima kasih atas kebersamaannya;
17. Keluarga KKN 44 Maesan, Bella, Amel, Anis, Anggun, Popy, Hilgha, Fuji, Ivan, dan Fadhil yang telah memberikan doa dan semangat selama penulis menyelesaikan skripsi ini;
18. Teman seperjuangan skripsi di bagian Farmasetika Widiya, Anjas, Chandra, Maudy, Afalah, Regita, Nunu, Salma, Dana, Wulan, Sasa, Nanda, Lathifah, Jes, Yani, Dimas S, Sherly, Novia, Adita, Bella yang saling memberikan semangat, canda tawa dalam menyelesaikan penelitian;
19. Keluarga besar “Morfin 2016” yang telah berjuang bersama demi mendapat gelar Sarjana Farmasi, berbagi canda tawa, kebersamaan dan telah memberikan dukungan, bantuan, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini;
20. Keluarga besar “Kelas A Farmasi” yang tidak bisa saya sebut satu persatu terima kasih telah mewarnai kehidupan saya dalam menjalani perkuliahan, terima kasih atas keambisan, dukungan, suka, duka, canda tawa, kebersamaan dan kenangan yang telah dibagi bersama selama;
21. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

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

Jember, 26 Maret 2020

Penulis,

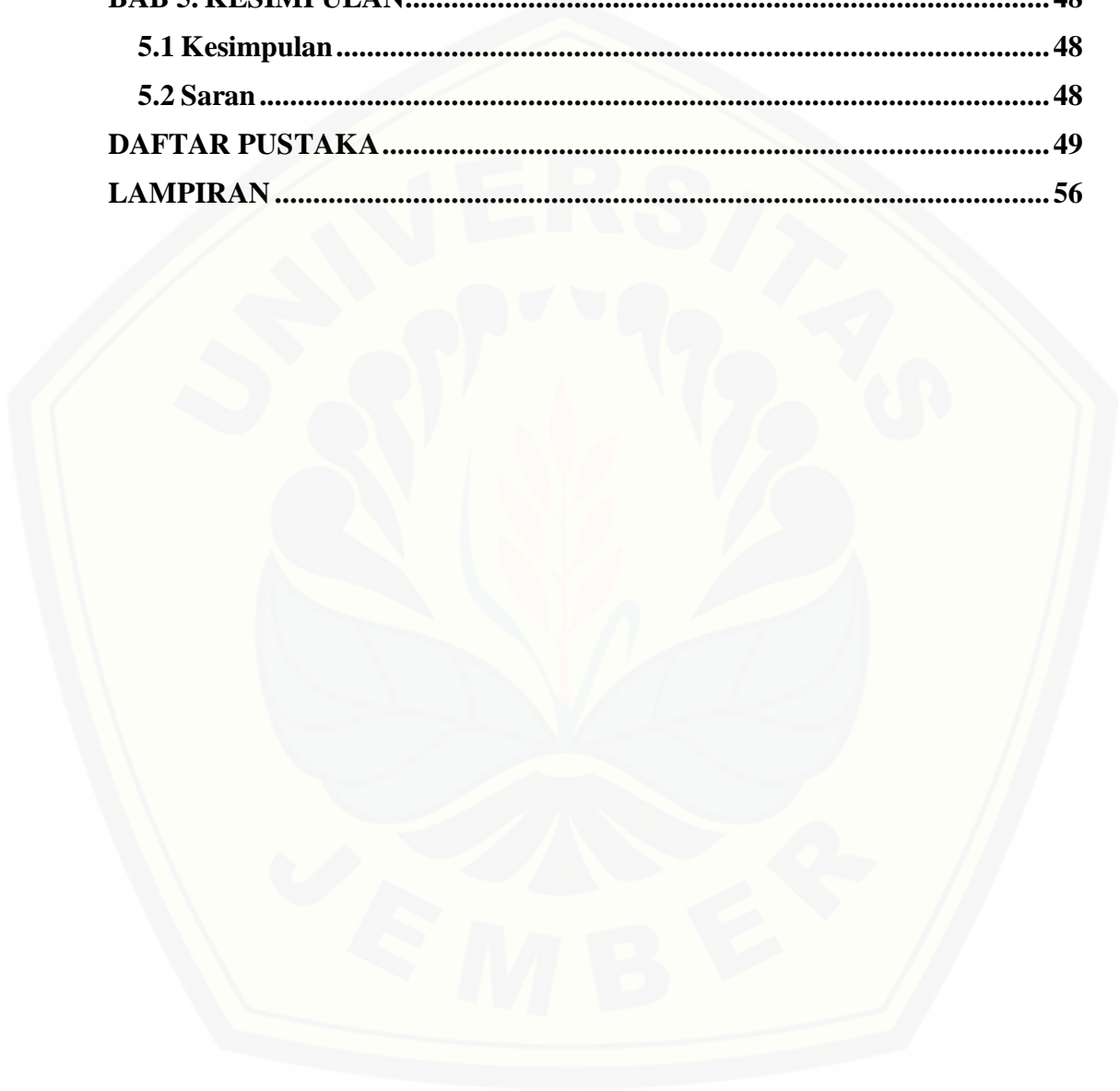
Sri Yessika Saragih

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	ii
HALAMAN MOTO.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI.....	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN.....	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR PERSAMAAN.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kokristal	5
2.2 Atorvastatin Kalsium	8
2.3 Asam Maleat	10
2.4 Kelarutan	11
2.5 Disolusi.....	12
2.6 Teknologi <i>Spray Drying</i>	14
2.7 PXRD (<i>Powder X-Ray Diffraction</i>).....	15
2.8 DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>).....	16
2.9 SEM (<i>Scanning Electron Microscopy</i>).....	16
2.10 FTIR (<i>Fourier Transform Infrared</i>)	16
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	18

3.1 Rancangan Penelitian.....	18
3.2 Bahan Penelitian.....	18
3.3 Alat Penelitian	18
3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	19
3.5 Alur Penelitian.....	19
3.6 Prosedur Penelitian	20
3.6.1 Preparasi Sampel <i>Spray Dried</i> Atorvastatin Kalsium – Asam Maleat .	20
3.6.2 Karakterisasi Sampel	20
a) Karakterisasi Dengan PXRD	20
b) Karakterisasi dengan DSC	20
c) Karakterisasi dengan FTIR.....	21
d) Karakterisasi dengan SEM	21
3.6.3 Pengujian Kelarutan.....	21
a) Penentuan Panjang Gelombang	21
b) Pembuatan Kurva Baku	22
c) Pengujian Kelarutan	22
3.6.4 Pengujian Disolusi.....	22
3.7 Analisis Data.....	23
3.7.1 Karakterisasi Sampel dengan PXRD	23
3.7.2 Karakterisasi Sampel dengan DSC.....	23
3.7.3 Karakterisasi Sampel dengan FTIR.....	23
3.7.4 Karakterisasi Sampel dengan SEM	24
3.7.5 Pengujian Disolusi dan Kelarutan	24
3.7.6 Analisis Statistik.....	24
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Hasil Pembuatan Sampel <i>Spray Dried</i>	25
4.2 Hasil Evaluasi Karakterisasi.....	26
4.2.1 Hasil Karakterisasi dengan PXRD	26
4.2.2 Hasil Karakterisasi dengan DSC	29
4.2.3 Hasil Karakterisasi dengan FTIR	32
4.2.4 Hasil Karakterisasi dengan SEM.....	36
4.3 Hasil Penentuan Panjang Gelombang.....	37

4.4 Hasil Pembuatan Kurva Baku Atorvastatin Kalsium	38
4.5 Hasil Pengujian Kelarutan.....	39
4.6 Hasil Penetapan Kadar	41
4.7 Hasil Pengujian Disolusi.....	42
BAB 5. KESIMPULAN.....	48
5.1 Kesimpulan.....	48
5.2 Saran	48
DAFTAR PUSTAKA.....	49
LAMPIRAN.....	56



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Synthon</i> yang sering terdapat dalam kokristal.....	8
Gambar 2.2 Struktur Molekul Atorvastatin Kalsium.....	9
Gambar 2.3 Struktur Molekul Asam Maleat	10
Gambar 2.4 Mekanisme kerja dari teknik <i>spray drying</i>	15
Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian.....	19
Gambar 4.1 Hasil preparasi sampel <i>spray dried</i>	25
Gambar 4.2 Difraktogram sinar-X	27
Gambar 4.3 <i>Amorphous Halo Pattern</i>	29
Gambar 4.4 Kurva DSC	31
Gambar 4.5 Spektra FTIR.	33
Gambar 4.6 Struktur ikatan hidrogen.....	35
Gambar 4.7 Fotomikrograf.....	36
Gambar 4.8 Kurva serapan atorvastatin kalsium – asam maleat.....	37
Gambar 4.9 Kurva baku atorvastatin kalsium	38
Gambar 4.10 Kelarutan.	40
Gambar 4.11 Profil disolusi.....	44
Gambar 4.12 Profil rasio AUC.....	46
Gambar 4.13 Efisiensi disolus	47

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Data termodinamik hasil pengujian dengan DSC	30
Tabel 4.2. Perbandingan spektrum FTIR atorvastatin kalsium dan sampel <i>spray dried</i> atorvastatin kalsium - asam maleat.....	34
Tabel 4.3. Perbandingan spektrum FTIR asam maleat dan sampel <i>spray dried</i> atorvastatin kalsium - asam maleat.....	34
Tabel 4.4 Hasil uji kelarutan atorvastatin kalsium, sampel <i>spray dried</i> atorvastatin kalsium - asam maleat ($37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, $n=3$).....	39
Tabel 4.5 Hasil penetapan kadar atorvastatin kalsium dalam atorvastatin kalsium - asam maleat ($n=3$).....	42
Tabel 4.6 Hasil uji disolusi atorvastatin kalsium, sampel <i>spray dried</i> atorvastatin kalsium - asam maleat dalam media air suling.....	43
Tabel 4.7 AUC Atorvastatin Kalsium, Sampel <i>spray dried</i> atorvastatin kalsium - asam maleat dalam air suling (Rerata \pm SD).....	45
Tabel 4.8 Efisiensi disolusi dalam Air Suling (Rerata \pm SD)	46

DAFTAR PERSAMAAN

Persamaan 2.1 Persamaan Disolusi 13



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Atorvastatin Kalsium merupakan salah satu bahan aktif farmasi golongan statin yang efektif digunakan dalam menurunkan kadar kolesterol dalam darah (Surgeons, 2005). Atorvastatin Kalsium bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase sehingga konversi HMG-CoA menjadi prekursor kolesterol yaitu mevalonat dapat dikontrol. Atorvastatin menjadi lini pertama dalam terapi dislipidemia dan penyakit jantung koroner yang disebabkan oleh peningkatan kadar kolesterol (Nuraliyah dkk., 2017)

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*, atorvastatin kalsium termasuk dalam obat kelas II yang artinya mempunyai kelarutan kecil namun permeabilitas yang besar (Gozali dkk., 2012). Hal ini menyebabkan atorvastatin kalsium memiliki bioavailabilitas sekitar 12 – 14% (Wicaksono dkk., 2017b). Bioavailabilitas yang kecil menunjukkan bahwa laju disolusi obat tersebut rendah, sehingga *rate limiting step* yang dimiliki oleh atorvastatin kalsium adalah laju disolusi (Gozali dkk., 2012).

Laju disolusi yang lambat dapat mengurangi jumlah obat yang akan diabsorpsi, sehingga efektivitas atorvastatin kalsium akan berkurang dan dosis yang dibutuhkan akan lebih tinggi (Gozali dkk., 2014). Peningkatan dosis pada atorvastatin kalsium dapat menimbulkan efek samping yang cukup serius seperti kerusakan ginjal, abnormalitas hepar, rhabdomyolysis, dan arthralgia (Kadu dkk., 2011). Salah satu penelitian yang dilakukan untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium adalah dengan pembuatan kokristal. Penelitian membuktikan bahwa kelarutan atorvastatin kalsium meningkat sebesar 192% melalui pembentukan kokristal (Wicaksono dkk., 2017).

Kokristal adalah suatu sistem yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat dengan perbandingan stoikiometris yang terdapat dalam satu kisi yang sama, dihubungkan oleh interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen (Vishweshwar, 2006) dan membentuk suatu supramolekuler *synthon* (Sevukarajan

dkk., 2011) Kelebihan yang dimiliki sistem ini adalah lebih stabil dibandingkan bentuk amorf, tidak mempengaruhi aktivitas farmakologi dari zat aktif namun meningkatkan sifat fisika seperti kelarutan dan laju disolusi (Douroumis dkk., 2017), sehingga kokristal memiliki potensi untuk diterapkan pada zat aktif.

Dalam pembuatan kokristal, pemilihan koformer adalah hal yang penting. Koformer adalah molekul yang menjadi agen kokristalisasi, sehingga penggabungan zat aktif dengan molekul lain dapat diterima secara farmasi dalam kisi sebuah kristal (Mirza dkk., 2008). Koformer yang dapat digunakan adalah bahan yang dapat diterima dalam sediaan, mudah larut dalam air, mampu berikatan secara nonkovalen (Mirza dkk., 2008) dan mengandung gugus fungsi yang dapat menghasilkan ikatan hidrogen yang kuat (NH --- O, OH --- O, NH --- N dan OH --- N) (Vaghela dkk., 2014). Salah satu koformer yang dapat digunakan adalah asam maleat karena asam maleat memiliki dua gugus fungsi asam karboksilat (COOH) dan memiliki kelarutan yang baik dalam air (Vaghela dkk., 2014). Kokristal yang dibentuk dengan koformer asam maleat antara lain, eksemestan – asam maleat (Shiraki dkk., 2008), teofilin – asam maleat (Childs dkk., 2007).

Metode yang dapat digunakan dalam pembuatan kokristal adalah *Spray drying* (Douroumis dkk., 2017). Metode ini akan mengubah bahan baku berupa cairan menjadi partikel kering dengan pengeringan. Metode ini mempunyai kelebihan yaitu prosesnya dapat dilakukan dengan cepat dan teknologinya yang cukup baik sehingga dapat mengontrol ukuran partikel dan melakukan variabel proses dengan baik dan memiliki rentang yang luas terhadap pasangan obat dan koformer (Douroumis dkk., 2017). Beberapa penelitian yang telah berhasil dilakukan dengan *spray drying* untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas adalah pembentukan kristal multikomponen karbamazepin-nikotinamida (Patil dkk., 2014). Berdasarkan pada uraian diatas, penelitian ini bertujuan untuk melakukan pembentukan kokristal atorvastatin kalsium – asam maleat dengan metode *spray drying* yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan disolusinya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah disampaikan pada latar belakang penelitian maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah atorvastatin kalsium dan koformer asam maleat dapat membentuk kokristal dengan metode *spray drying*?
2. Apakah terjadi interaksi intermolekular antara atorvastatin kalsium dengan koformer asam maleat dalam kokristal yang dihasilkan?
3. Bagaimana sifat kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium dapat meningkat melalui pembentukan kokristal atorvastatin kalsium - asam maleat?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk: Menghasilkan kokristal atorvastatin kalsium – asam maleat dengan kelarutan dan disolusi yang meningkat, sedangkan tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Dapat membuktikan pembentukan kokristal atorvastatin kalsium - asam maleat dari hasil karakterisasinya
2. Dapat mengetahui interaksi intermolekuler dari kokristal atorvastatin kalsium - asam maleat
3. Dapat membuktikan bahwa sifat kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium dapat ditingkatkan melalui pembentukan kokristal atorvastatin - asam maleat dengan metode *spray drying*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dan menambah informasi ilmiah tentang:

1. Metode pembentukan kokristal atorvastatin kalsium dengan koformer asam maleat.

2. Interaksi intermolekuler yang terbentuk pada kokristal atorvastatin kalsium - asam maleat.
3. Peningkatan sifat kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium dengan metode pembentukan kokristal atorvastatin kalsium - asam maleat melalui metode *spray drying*.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kokristal

Amorf dan kristal merupakan bentukan yang sering terdapat pada suatu zat dalam keadaan padat. Dalam bentuk kristal, sediaan padat dapat menjadi garam, hidrat, solvat, atau kokristal (Vaghela dkk., 2014). Kokristal adalah suatu sistem yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat dengan perbandingan stoikiometris yang terdapat dalam satu kisi yang sama, dihubungkan oleh interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen (Vishweshwar, 2006) dan membentuk suatu supramolekuler *synthon* (Sevukarajan dkk., 2011). Oleh karena itu, zat aktif obat yang digunakan dalam proses kokristalisasi harus memiliki gugus yang dapat berikatan secara nonkovalen dengan koformer.

Kokristal mempunyai struktur yang berbeda dengan solvat dan hidrat, perbedaan ini terletak pada keadaan fisik komponennya. Jika satu komponen berupa cairan yang ditempatkan pada suhu kamar dan yang terjebak di dalamnya adalah *solvent*, kristalnya disebut solvat, jika satu komponen berupa cairan yang ditempatkan pada suhu kamar dan yang terjebak di dalamnya adalah air, kristalnya disebut hidrat. Jika dua komponen atau lebih berupa padatan pada suhu kamar, kristalnya disebut kokristal (Tanvee Patole, 2014). Selain dengan solvat dan hidrat, kokristal juga berbeda dengan garam. Dalam pembentukan garam diperlukan muatan pada bahan aktif farmasinya sedangkan pada kokristal tidak membutuhkan kriteria tersebut oleh karena itu, kokristal dapat menjadi pilihan bagi bahan aktif farmasi yang tidak memiliki muatan dan membutuhkan peningkatan kelarutan, dan stabilitas. Selain itu, dalam pembentukan kokristal dibutuhkan koformer yaitu molekul yang merupakan agen kokristalisasi (Mirza dkk., 2008) dan bahan aktif farmasi sedangkan dalam pembentukan garam dibutuhkan tiga komponen, yaitu asam, basa, dan pelarut (Tanvee Patole, 2014).

Peningkatan kelarutan, laju disolusi dan stabilitas fisik dari suatu obat dapat dicapai dengan pembentukan kokristal. Salah satu penelitian yang dilakukan

dengan pembuatan kokristal membuktikan bahwa kelarutan atorvastatin kalsium meningkat sebesar 192% (Wicaksono dkk., 2017).

Beberapa metode yang umum digunakan dalam pembuatan kokristal adalah sebagai berikut :

1. Metode *Solvent Evaporation*

Metode ini dilakukan dengan mencampurkan zat aktif dan koformer kemudian dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian dilakukan penguapan sejumlah besar komponen zat aktif dan koformer yang dilarutkan dalam satu pelarut atau campuran pelarut. Residu dari hasil penguapan tersebut merupakan kokristal (Kumar dkk., 2017).

2. Metode *Grinding*

a. *Solvent - Drop Grinding*

Metode ini dilakukan dengan menyampurkan kedua komponen penyusun kokristal secara bersama-sama lalu digerus dengan mortar dan alu atau dengan *ball mill* atau *vibratory mill* dan menambahkan sejumlah kecil pelarut dalam proses pencampurannya (Kumar dkk., 2017).

b. *Dry Grinding*

Metode ini sama dengan solvent-drop grinding, namun dalam metode ini tidak ada penambahan sejumlah kecil pelarut atau tanpa adanya pelarut (Kumar dkk., 2017).

3. *Spray Drying*

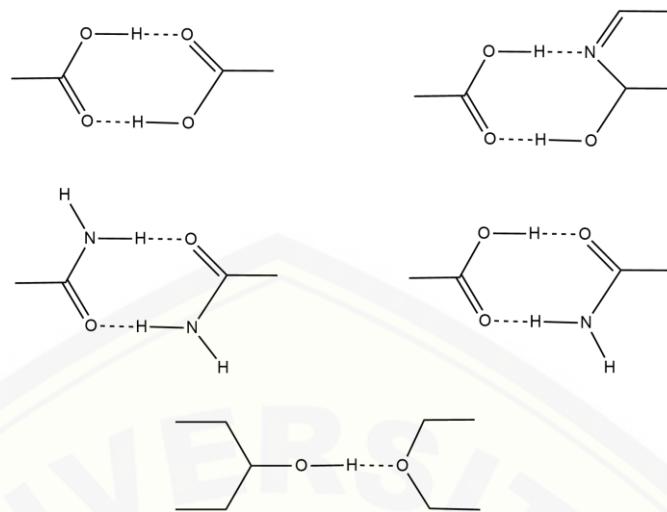
Spray drying adalah salah satu teknik pemrosesan yang mengubah bahan baku berupa cairan menjadi partikel kering dengan pengeringan. Penerapan dari spray drying dapat dilakukan pada preparasi partikel nano dan mikro, pembentukan partikel dispersi padat, preparasi partikel bahan aktif obat (Douroumis dkk., 2017), sintesis dan kokristal (Alhalaweh dkk., 2010).

Salah satu hal yang perlu diperhatikan dalam pembentukan kokristal adalah pemilihan bahan aktif yang memiliki gugus yang dapat berinteraksi intermolekuler dengan agen kokristalisasi yang disebut koformer CCF (*Co-*

Crystal Former) dalam upaya peningkatan kelarutan obat sehingga, koformer harus memiliki sifat sebagai berikut (Mirza dkk., 2008):

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

Interaksi intermolekuler dalam kokristal yang menggambarkan rangkaian unit gugus fungsi dari molekul bahan aktif obat dan koformer dapat dilihat dengan *synthon* supramolekuler (Karagianni dkk., 2018). Ikatan hidrogen adalah interaksi intermolekuler yang paling banyak membentuk *synthon* supramolekuler sebanyak 86% (Dunitz dkk., 2012; Velmurugan dkk., 2016; Karagianni dkk., 2018). Berdasarkan jenis gugus fungsi pembentuknya, *synthon* supramolekuler dapat digolongkan menjadi dua yaitu *homosynthon* dan *heterosynthon*. *Homosynthon* adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang sama, contohnya adalah asam-asam dan amida-amida. *Heterosynthon* adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang berbeda, contohnya adalah asam-amida dan asam piridin (Kumar dkk., 2017). *Synthon* supramolekuler yang umum terdapat dalam pembentukan kokristal tampak pada gambar 2.1.



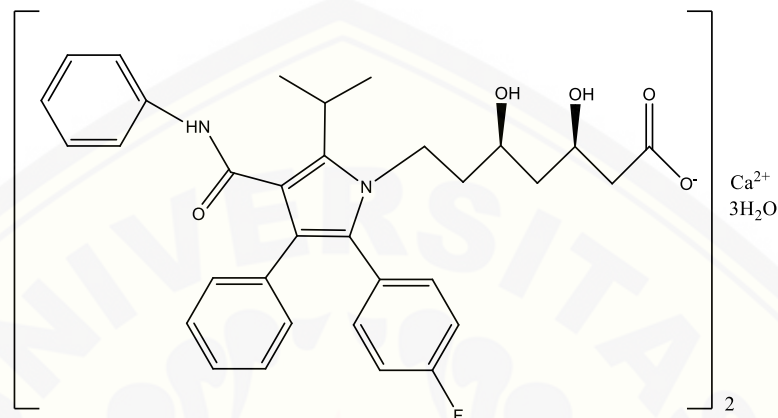
Gambar 2.1 *Synthon* yang sering terdapat dalam kokristal

Dalam gambar 2.1.1 terlihat adanya suatu ikatan hidrogen dari interaksi nonkovalen antara $C=O \cdots H-O$ yang berasal dari asam karboksilat membentuk formasi *homosynthon*. Gambar 2.1.2 menggambarkan terjadinya suatu ikatan hidrogen antara asam karboksilat dengan piridin yang membentuk suatu formasi *heterosynthon*. Gambar 2.1.3 terjadi suatu ikatan hidrogen antara $C=O \cdots H-N$ yang berasal dari amida yang membentuk formasi *homosynthon*. Gambar 2.1.4 menggambarkan terjadinya suatu ikatan hidrogen antara asam karboksilat dengan amida membentuk suatu formasi *heterosynthon*. Gambar 2.1.5 menggambarkan ikatan hidrogen antara alkohol dan eter membentuk suatu formasi *heterosynthon* (Kumar dkk., 2017).

2.2 Atorvastatin Kalsium

Atorvastatin kalsium adalah bahan aktif yang termasuk dalam kelompok statin yang menjadi lini pertama dalam terapi dislipidemia dan pencegahan primer serta sekunder penyakit kardiovaskuler aterosklerosis (Nuraliyah dkk., 2017). Obat tersebut merupakan agen penurun lipid yang bekerja sebagai inhibitor yang spesifik terhadap enzim *3-hydroxy-3-methylglutary-coenzyme A* (HMG-CoA), enzim yang mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat sehingga laju

biosintesis kolesterol total dapat diatur (FDA, 2006). Atorvastatin dalam penggunaannya diberikan secara oral karena bahan aktif ini mampu menurunkan kolesterol total (Wicaksono dkk., 2017). Struktur kimia atorvastatin kalsium tampak pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Molekul Atorvastatin Kalsium

Atorvastatin kalsium berbentuk bubuk kristal putih yang tidak larut dalam air dengan pH 4 dan di bawahnya, sangat sedikit larut dalam air suling, buffer fosfat pH 7,4 dan asetonitril, sedikit larut dalam etanol, dan mudah larut dalam metanol (FDA, 2006). Atorvastatin memiliki bioavailabilitas sebesar 12% - 14% (Wicaksono dkk., 2017), namun ia memiliki permeabilitas usus yang baik (Wankhede dkk., 2010). Kelarutan atorvastatin yang rendah di dalam air (Kadu dkk., 2011) dapat menjadi salah satu faktor rendahnya bioavailabilitas atorvastatin.

Atorvastatin kalsium memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,1 mg/ml. Dosis atorvastatin kalsium adalah sebesar 10-80 mg (Rosenson, 2003). Atorvastatin tidak stabil dilingkungan asam di lambung, sehingga jika terjadi peningkatan dosis pada penggunaan peroral dapat menimbulkan beberapa efek yang tidak diinginkan yaitu abnormalitas hepar, rhabdomyolysis, arthralgia dan kerusakan ginjal (Kadu dkk., 2011). Atorvastatin kalsium sangat rentan terhadap panas, kelembaban, lingkungan pH rendah dan cahaya (Wankhede dkk., 2010).

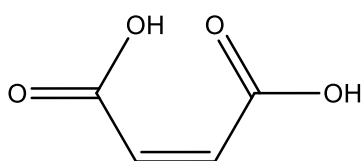
Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*, bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh kelarutan dan permeabilitasnya. Atorvastatin

termasuk dalam obat kelas II yaitu mempunyai kelarutan kecil namun permeabilitas yang besar. *Rate limiting step* yang dimiliki pada obat kelas II terdapat pada laju disolusi obat tersebut (Gozali dkk., 2012). Laju disolusi yang lambat dapat mengurangi jumlah obat yang akan diabsorpsi, sehingga efektivitas obat akan berkurang dan dosis yang dibutuhkan akan lebih tinggi (Gozali dkk., 2014).

Banyak penelitian dilakukan untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium, seperti penelitian yang dilakukan dengan pembuatan kokristal atorvastatin kalsium – isonikotinamida yang menunjukkan peningkatan kelarutan sebesar 192% (Wicaksono dkk., 2017b), kemudian pembentukan kokristal atorvastatin kalsium – asam suksinat yang menunjukkan peningkatan kelarutan sebanyak 1,5 kali lipat jika dibandingkan atorvastatin kalsium murni (Wicaksono dkk., 2019).

2.3 Asam Maleat

Asam maleat merupakan senyawa organik yang terdiri dari 2 gugus asam karboksilat yang berikatan dengan gugus etilena dengan bau mengandung sedikit asam dan rasa khas astringen. Asam maleat berbentuk kristal padat berwarna putih dengan rumus empiris $C_4H_4O_4$, berat molekul 116,1 g/mol, titik lebur $130,5^{\circ}C$ dan pKa 1,83. Asam maleat memiliki kelarutan dalam air 78 g/100 ml pada suhu $25^{\circ}C$, mudah larut dalam air dingin, air panas, larut dalam aseton, sangat sedikit larut dalam dietileter, mudah larut dalam alkohol, larut dalam asetat glacial, praktis tidak larut dalam n-benzen, larut dalam kloroform, dan larut dalam asam sulfat pekat (SIKerNas, 2010). Struktur molekul asam maleat tampak pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur Molekul Asam Maleat

Asam maleat adalah salah satu koformer pada kokristal yang dapat digunakan karena memiliki dua gugus asam karboksilat (COOH) dan memiliki kelarutan yang baik dalam air (Vaghela dkk., 2014). Sehingga diharapkan dengan substituent gugus asam karboksilat yang dimiliki asam maleat dapat membentuk kokristal dengan atorvastatin kalsium melalui interaksi intermolekuler *heterosynthon* atau *homosynthon*. Banyak penelitian yang telah melakukan pembentukan kokristal dengan koformer asam maleat seperti, eksemestan – asam maleat (Shiraki dkk., 2008), teofilin – asam maleat (Childs dkk., 2007).

2.4 Kelarutan

Salah satu sifat fisika-kimia yang penting dari suatu bahan adalah kelarutan, terutama kelarutan sistem dalam air, hal ini menyebabkan suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air yang baik agar manjur secara terapi sehingga menghasilkan suatu efek terapeutik (Ansel, 1989). Kelarutan dan disolusi adalah faktor kunci dalam menentukan efektifitas dan aktivitas obat yang baik (Thakuria dkk., 2013).

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* yang merupakan panduan regulatori ketersediaan hayati dan bioekivalensi (BA/BE), memperkirakan absorpsi obat dalam bentuk sediaan padat lepas segera (*IR-Immediate Release*) bila diberikan secara oral dipengaruhi oleh 3 faktor utama yaitu, disolusi, kelarutan, dan permeabilitas intestinal. BCS terbagi menjadi 4 kelas, yaitu :

- a. Kelas 1 : kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi.
- b. Kelas 2 : kelarutan rendah, permeabilitas tinggi.
- c. Kelas 3 : kelarutan tinggi, permeabilitas rendah.
- d. Kelas 4 : kelarutan rendah, permeabilitas rendah.

Kelarutan diartikan tinggi jika dalam jumlah dosis tertinggi suatu sediaan dapat larut dalam ≤ 250 ml air pada rentang pH 1-8. Permeabilitas adalah tahap yang mengontrol kecepatan kinetika absorpsi dari saluran cerna (GIT). Permeabilitas dikatakan tinggi jika obat menunjukkan tingkat absorpsi yang

hampir sempurna (>90%) di usus halus dari dosis obat yang diberikan secara oral (Zaelani, 2014).

Sebagian besar obat yang diberikan secara ekstrasvaskular (oral) , zat aktif harus terlepas dari pembawanya terlebih dahulu agar dapat terlarut lalu berdifusi dan ditransfer antar membran yang akhirnya diabsorpsi untuk memberikan respon terapi. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan bioavailabilitas yang rendah dan bioavailabilitas itu sendiri dapat menentukan efikasi, intensitas dan durasi respon terapeutik suatu obat (Fajri dkk., 2015) sehingga kecepatan disolusi bertindak sebagai tahap penentu (*rate limiting step*) atau tahap yang mengontrol pada proses absorpsi obat (Gozali dkk., 2012). Tahapan ini harus di kontrol karena seringkali menjadi tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin dkk., 1993).

Menurut Kerns (2008) obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah memiliki beberapa kerugian seperti :

1. Daya larut yang rendah dibandingkan dosis IV.
2. Aktifitas yang rendah.
3. Formulasi yang mahal.
4. Beban terhadap pasien karena dosis harus ditinggikan secara berulang.

2.5 Disolusi

Salah satu parameter kinetik yang dapat digunakan untuk menyatakan jumlah perpindahan atau perubahan bahan aktif obat dari bentuk padat ke fase pelarut per satuan waktu adalah disolusi (Sinko, 2011), sehingga disolusi dapat dinyatakan sebagai suatu proses perubahan satu zat padat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Tahapan yang dapat menentukan laju absorpsi adalah laju disolusi, maka faktor apapun yang dapat mempengaruhi laju disolusi akan mempengaruhi laju absorpsi seperti mempengaruhi onset, intensitas, lama respon, serta merupakan kontrol bioavailabilitas obat (Ansel, 1989).

Laju disolusi obat bergantung pada kelarutannya. Kelarutan adalah jumlah obat yang dapat terdispersi secara molekuler dalam sejumlah pelarut yang diberikan, sehingga untuk obat yang mempunyai daya larut dalam air yang terbatas, disolusi merupakan hal yang penting (Niazi, 2009). Laju disolusi merupakan laju di mana solut dari kristal, serbuk, cairan, atau bentuk lain menjadi molekul terdispersi dalam pelarut (Sinko, 2011).

Persamaan disolusi yang dapat menyatakan kecepatan suatu padatan melarut dalam suatu pelarut dikemukakan oleh Noyes dan Whitney pada tahun 1897 sebagai berikut :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \dots\dots\dots \text{(Persamaan 2 1)}$$

M adalah massa zat terlarut selama waktu t; dM/dt adalah kecepatan disolusi massa (massa/waktu); D adalah koefisien difusi zat terlarut dalam larutan; S adalah luas permukaan padatan yang terpajang; h adalah tebal lapisan difusi; C_s adalah kelarutan padatan (yakni, konsentrasi senyawa dalam larutan jenuh pada permukaan padatan dan pada temperature percobaan); dan C adalah konsentrasi zat terlarut dalam larutan bulk pada waktu t (Sinko, 2011).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi disolusi (Sinko, 2011):

1. Ukuran partikel solut

Semakin kecil ukuran partikel, semakin besar luas permukaannya maka semakin banyak kontak dengan pelarut sehingga, meningkatkan laju disolusi.

2. Viskositas pelarut

Semakin tinggi viskositas suatu pelarut, maka laju difusi molekul terlarut dari permukaan partikel ke pertengahan bulk akan berkurang dan mempengaruhi laju disolusi.

3. Suhu

Semakin tinggi suhu maka dapat meningkatkan energi kinetik pelarut dan molekul terlarut, viskositas dapat berkurang, dan mempercepat proses difusi sehingga terjadi peningkatan laju disolusi.

4. Kelarutan zat aktif

Pada umumnya zat aktif bentuk garam lebih larut air dari pada bentuk asam atau basanya. Sehingga di dalam lambung, garam ini akan terionisasi dan asam yang tidak larut akan mengendap sebagai partikel yang sangat halus dan basah sehingga mudah diabsorpsi.

Uji disolusi dilakukan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan yang digunakan secara oral seperti tablet dan kapsul, kecuali bila dinyatakan dalam masing-masing monografi (Departemen Kesehatan RI, 2014).

Alat uji disolusi yang digunakan dalam percobaan adalah *dissolution tester* metode “pengaduk bentuk dayung”. Alat disolusi terdiri dari sebuah wadah tertutup dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor dan alat dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk, kemudian sediaan dibiarkan tenggelam didasar wadah sebelum dayung mulai diputar. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai berukuran sedemikian rupa sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap (Departemen Kesehatan RI, 1995).

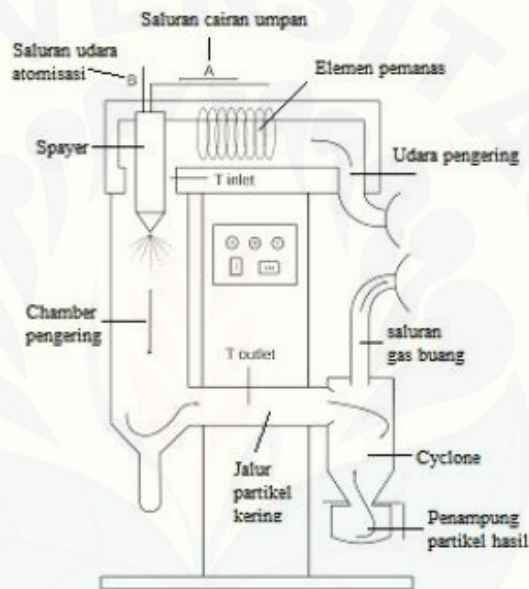
2.6 Teknologi Spray Drying

Spray drying adalah salah satu teknik pemrosesan yang mengubah bahan baku berupa cairan menjadi partikel kering, halus berupa serbuk atau kristal dengan pengeringan melalui pendispersian larutan ke udara panas dalam bentuk *droplet* sehingga luas permukaan kontak antara cairan dengan udara pengering dapat meningkat yang mengakibatkan laju pengeringan meningkat (Abate, 2012). Penerapan dari teknik ini dapat dilakukan pada preparasi partikel nano dan mikro, pembentukan partikel dispersi padat dan preparasi partikel bahan aktif obat seperti bentuk, ukuran, kerapatan, sifat permukaan, porositas, dan kristal.

Prinsip kerja teknik *spray drying* adalah dengan menyemprotkan bahan baku cair terlebih dahulu untuk membuat tetesan kemudian diuapkan melalui

media pengeringan yang dipanaskan, biasanya udara atau dengan kata lain proses ini melibatkan empat unit proses fundamental: atomisasi larutan, pencampuran udara pengering - *droplet*, pengeringan *droplet* dan pemisahan antara produk dengan udara pengering (Mufarida, 2016).

Teknik ini mempunyai kelebihan seperti prosesnya dapat dilakukan dengan cepat dan teknologinya yang cukup baik sehingga dapat mengontrol ukuran partikel dan melakukan variabel proses dengan baik dan memiliki rentang yang luas terhadap pasangan obat dan koformer (Douroumis dkk., 2017).



Gambar 2.4 Mekanisme kerja dari teknik spray drying

2.7 PXRD (Powder X-Ray Diffraction)

PXRD (*Powder X-Ray Diffraction*) adalah salah satu teknik yang paling sering digunakan untuk memperoleh informasi mengenai identifikasi polimorfisme, komposisi, struktur kisi kristal dan menentukan kristalinitas suatu bahan (Singh dkk., 2007). Penentuan kualitatif dan kuantitatif (komposisi) fase dapat dilakukan dengan PXRD. Hal ini didasarkan pada pengamatan PXRD tiap sampel yang berupa puncak-puncak khas dari masing-masing fase, oleh karena itu jika terbentuk kristal yang baru dapat diteliti dengan membandingkan kesamaan kristalografi sampel dengan bahan pembanding (Singh dkk., 2007).

2.8 DSC (Differential Scanning Calorimetry)

Titik leleh merupakan salah satu karakteristik fisika penting yang dimiliki oleh padatan. Pada kokristal, penentuan titik leleh dibandingkan dengan padatan sebelum dimodifikasi sebagai kokristal. DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) merupakan salah satu teknik eksperimental yang dapat digunakan untuk mendapatkan informasi titik leleh dari senyawa, data termal bahkan *levels of crystallinity* (Chieng dkk., 2011).

2.9 SEM (Scanning Electron Microscopy)

SEM (*Scanning Electron Microscopy*) adalah salah satu instrumen yang dapat digunakan untuk karakterisasi mikroskopik atau analisis morfologi dari kokristal. Penerimaan signal dari berkas elektron dan interaksi sampel akan mempengaruhi gambar yang dibentuk dalam SEM. Dalam penggunaannya, SEM memiliki keuntungan seperti dapat menghasilkan perbesaran > 100.000 kali, lalu memiliki kedalaman pengamatan pada permukaan yang lebih besar hingga 100 kali (Zhou dkk., 2007).

2.10 FTIR (Fourier Transform Infrared)

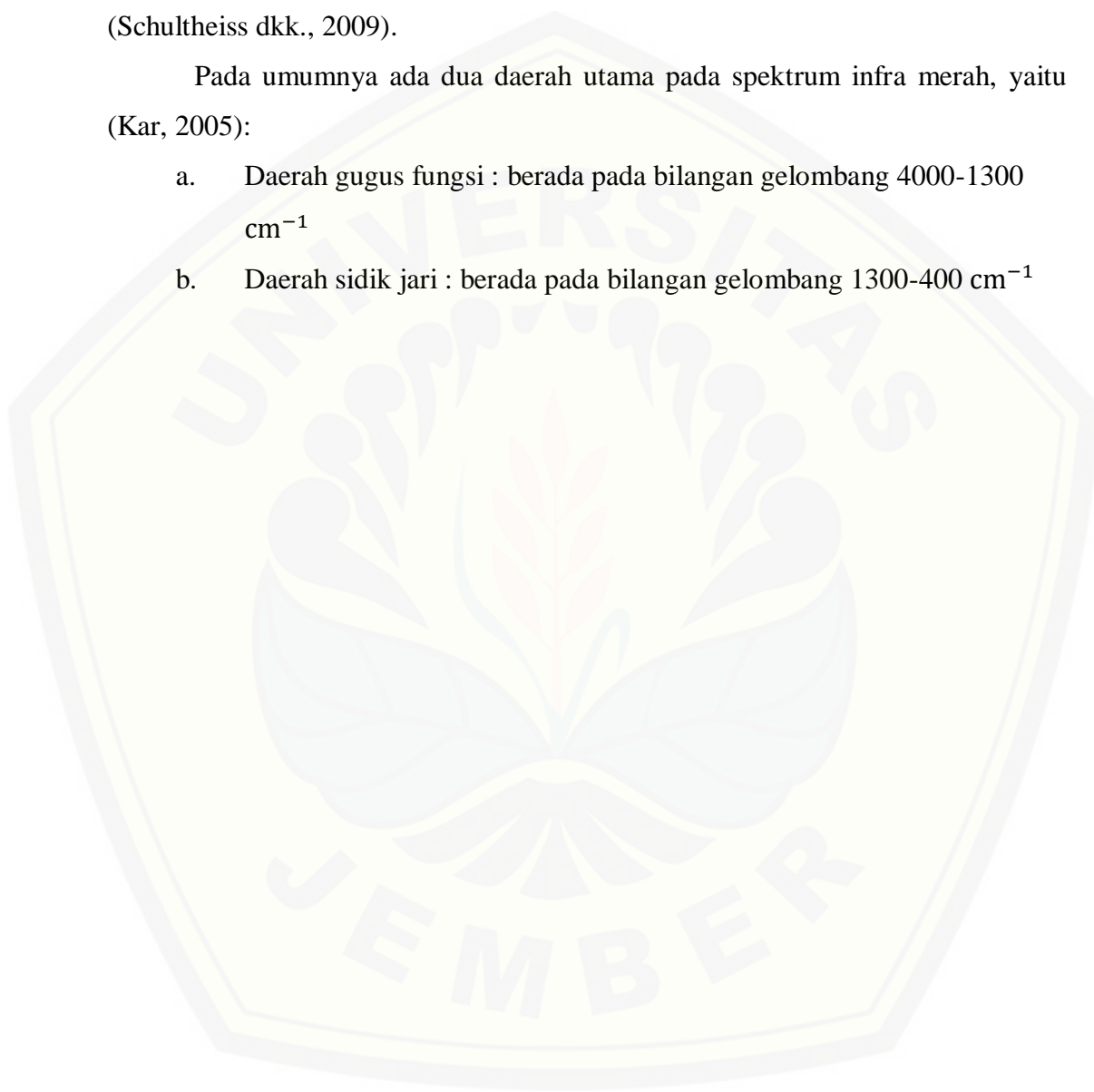
Fourier Transform Infrared merupakan teknik analisis yang sangat populer untuk menganalisis karakterisasi interaksi obat-obat atau obat-*excipient*. Mekanisme kerja dari alat ini adalah dengan melihat interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam suatu struktur molekul (Schultheiss dkk., 2009). Oleh karena itu, penggunaan secara kualitatif untuk mengkarakterisasi pembentukan kokristal, terutama pada koformer asam karboksilat dan ikatan hidrogen O-H---N yang dibentuk adalah penerapan yang utama.

Asam karboksilat dalam bentuk monomerik memberikan serapan pada daerah bilangan gelombang sekitar 1760 cm^{-1} , namun pada asam karboksilat yang terbentuk dari dimerisasi melalui ikatan hidrogen memberikan serapan pada

daerah bilangan gelombang sekitar 1710 cm^{-1} (terjadi penurunan frekuensi serapan) (Pavia dkk., 2009). Ikatan hidrogen intermolekuler netral O-H---N yang terjadi antar komponen akan memberikan serapan pada daerah bilangan gelombang 2450 dan 1950 cm^{-1} karena adanya dua pita regangan yang lebar (Schultheiss dkk., 2009).

Pada umumnya ada dua daerah utama pada spektrum infra merah, yaitu (Kar, 2005):

- a. Daerah gugus fungsi : berada pada bilangan gelombang $4000\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$
- b. Daerah sidik jari : berada pada bilangan gelombang $1300\text{-}400\text{ cm}^{-1}$



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian yang bersifat eksperimental laboratorik. Tahap penelitian yang akan dilakukan adalah: 1. preparasi pembentukan sampel *spray dried* atorvastatin-asam maleat; 2. karakterisasi sampel; 3. pengujian kelarutan dan disolusi ; 4. analisis data.

3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Atorvastatin Kalsium Trihidrat *grade* analisis (kadar $\geq 97\%$) (Merck KGaA, Jerman) diperoleh dari PT. Dexa Medica (Palembang, Indonesia), asam maleat *grade* analisis (kadar $\geq 99\%$) dari Merck KGaA (Jerman), sedangkan pelarut yang digunakan adalah metanol dari PT. Smart Lab Indonesia , air suling dari Cv. Makmur Sejati (Jember, Indonesia)..

3.3 Alat Penelitian

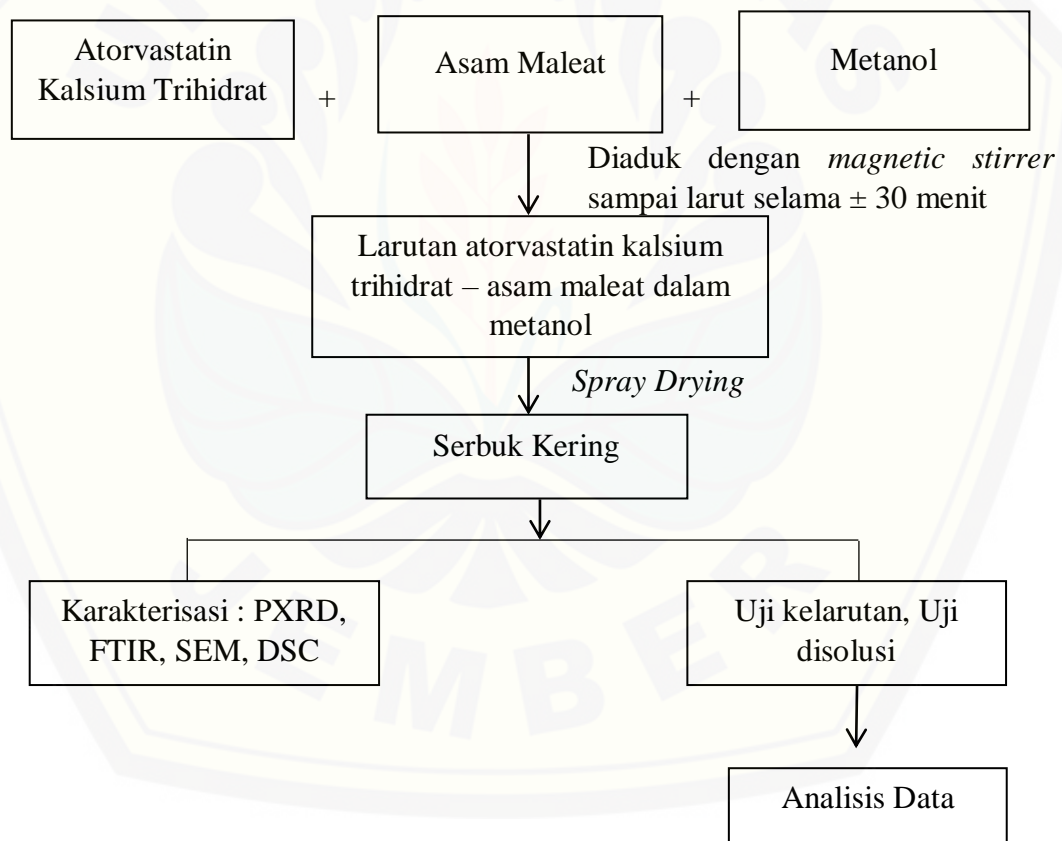
Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Spectrophotometer* UV-VIS (Thermo Scientific Genesys), *Powder X-Ray Diffractometer* (Panalytical Xpert Pro PW3373/00), *Differential Scanning Calorimeter* (Thermo plus EVO DSC 8230), *Forier Transform Infrared Spectrophotometer* (Bruker FTIR Alpha II), *Scanning Electron Microscope* (Hitachi TM3000), papan pemanas (Scilogex MS7-H55-Pro), *orbital shaker*, alat uji disolusi (Logan UDT 804), timbangan analitik (Precisa ES 225SM-DR) , *hotplate*, *vortex mixer*, perangkat lunak SPSS 22.0 *for windows*.

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

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

3.5 Alur Penelitian

Berikut alur penelitian yang akan dilakukan :



Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Preparasi Sampel *Spray Dried* Atorvastatin Kalsium – Asam Maleat

Preparasi sampel dilakukan dengan teknik *spray drying* dalam larutan metanol dengan perbandingan molar atorvastatin (bentuk garam kalsium) dan asam maleat yaitu 1:1. Kecepatan feed dari *spray dryer* yang digunakan sebagai pengering diatur pada 2 ml/menit, skala *pump* 6, konsentrasi dari larutan *feed* adalah 3-5% pada kondisi optimum suhu *inlet* 55-60 °C dan suhu *outlet* 45-50 °C dan aspirator diset pada 50 m³ / jam. Hasil serbuk kering dikumpulkan, disimpan dalam desikator, dilakukan uji kelarutan, uji disolusi dan dikarakterisasi dengan *Spectrophotometer UV-Vis*, *powder X-ray diffraction* (PXRD), *Fourier transform infrared Spectrophotometer* (FTIR), *Differential scanning calorimetry* (DSC), *Scanning Electron Microscopy* (SEM) (Jaywant dkk., 2016;Patil dkk., 2014)

3.6.2 Karakterisasi Sampel

a) Karakterisasi Dengan PXRD

Karakterisasi ini bertujuan untuk menganalisis struktur kisi kristal dengan peralatan Philip Xpert diffractometer dengan sumber radiasi CuK α 1 ($\lambda = 1,542$ Å). Tahapan karakterisasi yang akan dilakukan adalah sebagai berikut: rongga sampel holder dari X-ray diffractometer diisi dengan serbuk sampel dan selanjutnya diratakan dengan spatula, tegangan *X-ray diffractometer* diset pada 40 kV, arus 30 mA dan kecepatan memindai $2\theta = 10^\circ/\text{menit}$ dengan rentang 2θ pada 5-50° (Wicaksono dkk., 2017).

b) Karakterisasi dengan DSC

Karakterisasi ini bertujuan untuk mengukur jumlah panas yang diserap atau dilepaskan selama fase transisi, kemudian mendeteksi transisi atau perubahan fase yang terjadi pada sampel (Jackson dkk., 2009) dengan peralatan Thermo plus EVO DSC 8230. Tahapan karakterisasi yang akan dilakukan adalah sebagai berikut: sejumlah serbuk sampel dimasukkan kedalam wadah aluminium, ditutup rapat dengan alat tekan, lalu sampel dimasukkan kedalam ruang sampel DSC dan diatur rentang suhu yang digunakan untuk menjalankan alat yaitu suhu 30-200 °C

dengan laju pemanasan 10°C per menit dalam kondisi aliran gas nitrogen kering berkecepatan 50 mL/menit (Wicaksono dkk., 2017).

c) Karakterisasi dengan FTIR

Karakterisasi ini bertujuan untuk mengidentifikasi gugus fungsi dan interaksi intermolekul dalam kristal multikomponen. Tahapan karakterisasi yang akan dilakukan adalah sebagai berikut: sejumlah serbuk sampel diletakkan pada papan sampel FTIR (Alpha Bruker) lalu diuji pada rentang bilangan gelombang 600-4000 cm^{-1} (Wicaksono dkk., 2017).

d) Karakterisasi dengan SEM

Karakterisasi ini bertujuan untuk melihat struktur secara mikroskopis atau analisis morfologi dari kokristal dengan peralatan SEM (Hitachi TM3000). Tahapan karakterisasi yang akan dilakukan adalah sebagai berikut: sejumlah serbuk sampel diletakkan pada *specimen stub* yang telah diberi perekat lalu sampel disalutkan dengan platina selama 20 detik menggunakan ion sputter Hitachi E-1045, kemudian dimasukkan ke dalam *holder base* SEM, serta tegangan dan arus pemeriksaan diatur pada 15 kV dan 12 mA (Wicaksono dkk., 2017).

3.6.3 Pengujian Kelarutan

a) Penentuan Panjang Gelombang

Salah satu hal yang dilakukan pertama kali untuk melakukan pengujian kelarutan adalah melakukan penentuan panjang gelombang dengan alat *Spectrophotometer* UV-Vis. Atorvastatin kalsium trihidrat ditimbang sejumlah 10 mg kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml (100 ppm), lalu ditambah dengan media pelarut sampai tanda dan diaduk dengan *magnetic stirrer* \pm 30 menit dengan suhu 25°C hingga atorvastatin kalsium trihidrat larut, kemudian diencerkan menjadi 25 ppm. Asam maleat ditimbang sejumlah 10 mg kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml (100 ppm), lalu ditambah dengan media pelarut sampai tanda dan diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 5 menit tanpa suhu hingga semua bagian larut, kemudian diencerkan menjadi 25 ppm. Kedua bahan tersebut kemudian di *scanning* panjang gelombangnya, lalu di *overlay*

antara atorvastatin kalsium trihidrat – asam maleat dan dipilih panjang gelombang dimana asam maleat tidak memberikan serapan (Wicaksono dkk., 2017).

b) Pembuatan Kurva Baku

Atorvastatin kalsium trihidrat sejumlah 10 mg ditimbang kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml dan ditambah dengan media pelarut sampai tanda dan dikocok hingga semua bagian larut. Selanjutnya, larutan baku induk dibuat menjadi beberapa pengenceran sehingga didapatkan beberapa larutan baku kerja dan serapan diukur dengan *Spectrophotometer* UV-Vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan sebelumnya.

c) Pengujian Kelarutan

Pengujian kelarutan dilakukan dengan menggunakan metode pengocokan. Masing-masing sampel (atorvastatin kalsium trihidrat murni, sampel *spray dried* atorvastatin kalsium trihidrat-asam maleat) dengan jumlah berlebih dimasukkan ke dalam Erlenmeyer 100 ml, kemudian ditambahkan 25-50 ml air suling untuk menghasilkan larutan jenuh. Erlenmeyer kemudian ditutup rapat dengan lembaran aluminium dan diletakkan secara horisontal pada *orbital shaker*. Pengocokan dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan 150-160 rpm selama 6 jam. Kemudian supernatan disaring dengan membran filter selulosa nitrat $0,45 \mu\text{m}$, kertas whattman no series 42 dan kadar atorvastatin ditentukan dengan *Spectrophotometer* UV-Vis. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali (Rodde dkk., 2014; Wicaksono dkk., 2017).

3.6.4 Pengujian Disolusi

a) Penetapan Kadar

Uji penetapan kadar sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat dilakukan dengan cara menimbang sejumlah sampel sebanyak 10 mg. Sampel kemudian dilarutkan dalam ± 200 ml air dengan *beaker glass* kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama ± 1 jam hingga larut. Setelah sampel larut, sampel dimasukkan kedalam labu ukur 250 ml dan tambahkan air suling hingga tanda batas. Larutan sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan. Nilai

serapan yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan regresi linier untuk mengetahui kadar atorvastatin kalsium.

b) Pengujian Disolusi

Uji pelepasan sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat sejumlah 20 mg secara in-vitro dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung (Logan UDT 804). Alat uji disolusi diisi dengan air suling sebanyak 900 ml kemudian diatur suhunya pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Untuk menjaga homogenitas media disolusi, maka dilakukan pengadukan dengan kecepatan 50 rpm. Kondisi uji disolusi ini mengacu pada uji disolusi dalam penelitian Kim dkk (2008). Sampling dilakukan sebanyak 5 ml media disolusi yang dilakukan pada menit ke 10, 20, 30, 40, 50, 60. Setiap kali selesai sampling, dilakukan penambahan 5,0 ml air suling yang baru. Sampel yang telah diperoleh kemudian diukur serapannya menggunakan *Spectrophotometer* UV-Vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan.

3.7 Analisis Data

3.7.1 Karakterisasi Sampel dengan PXRD

Penentuan fase dari kokristal dapat dilihat menggunakan PXRD. PXRD akan memunculkan difraktogram tiap sampel yang berupa puncak-puncak spesifik. Puncak ini merupakan pola difraksi yang menggambarkan struktur kisi kristal, sehingga dapat mengidentifikasi terbentuknya struktur kristal baru dengan cara membandingkan kesamaan/perbedaan kristalografi tiap sampel.

3.7.2 Karakterisasi Sampel dengan DSC

Analisis sampel kokristal dengan DSC akan mendapatkan data termodinamika yaitu titik lebur dan entalpi peleburan yang akan menunjukkan adanya satu puncak endotermik yang berhubungan dengan titik lebur kokristal yang berbeda dengan titik lebur komponen asal.

3.7.3 Karakterisasi Sampel dengan FTIR

Pembentukan kokristal melalui identifikasi gugus fungsi dan interaksi intermolekuler antar komponen dapat dilakukan dengan menggunakan FTIR.

3.7.4 Karakterisasi Sampel dengan SEM

Topografi permukaan dan morfologi (bentuk dan ukuran) partikel dari sampel akan ditunjukkan dengan SEM. Adanya pembentukan fase baru dari kokristal ditandai oleh terbentuknya padatan dengan topografi permukaan dan morfologi yang berbeda dengan komponen awal.

3.7.5 Pengujian Disolusi dan Kelarutan

Dengan disolusi akan dihasilkan data profil disolusi dari kokristal yaitu nilai *area under curve* (AUC) dan efisiensi disolusi sampel untuk mengetahui sifat disolusi dari masing-masing sampel, sedangkan dari kelarutan kokristal diharapkan adanya perbedaan dengan bahan awal.

3.7.6 Analisis Statististik

Analisis dilakukan dengan perangkat lunak SPSS 22.0 *for windows* untuk mengetahui adanya perbedaan hasil akibat adanya perbedaan perlakuan pada sampel. Sampel akan diuji terlebih dahulu secara statistik dengan *Shapiro-Wilk* untuk analisis distribusinya (distribusi normal, signifikasinya $> 0,05$). Kemudian dianalisis dengan uji t (*t-test*) pada taraf kepercayaan 95%. Jika nilai $p < 0,05$ perbedaan dianggap bermakna, jika nilai $p > 0,05$ perbedaan dianggap tidak bermakna.

BAB 5. KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Preparasi atorvastatin kalsium dengan koformer asam maleat menggunakan metode *spray drying* tidak membentuk kokristal melainkan membentuk ko-amorf, hal ini disebabkan karena terjadinya perubahan fase dari kristalin menjadi amorf.
2. Interaksi intermolekuler yang terjadi antara atorvastatin kalsium dengan koformer asam maleat dalam sistem ko-amorf adalah ikatan hidrogen yang melibatkan pergeseran gugus fungsi akseptor proton dan donor proton seperti gugus N-H (donor proton), gugus C=O serta gugus –OH (donor dan akseptor proton).
3. Atorvastatin kalsium dan asam maleat ko-amorf yang dipreparasi menggunakan metode *spray drying* dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat dalam waktu tertentu.
2. Metode *spray drying* tidak dapat membentuk kokristal atorvastatin kalsium – asam maleat maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memformulasi atorvastatin kalsium dengan koformer asam maleat menjadi kokristal dengan metode yang efektif dan efisien seperti *solvent evaporation*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abate, A. R. 2012. Spray drying technique. *United States Patent Application Publication*. 1(19)
- Alhalaweh, A. dan S. P. Velaga. 2010. Formation of cocrystals from stoichiometric solutions of incongruently saturating systems by spray drying. *Crystal Growth and Design*. 10(8):3302–3305.
- Ansel, H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi IV*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Apshingekar, P. P., S. Aher, A. L. Kelly, E. C. Brown, dan A. Paradkar. 2017. Synthesis of caffeine/maleic acid co-crystal by ultrasound-assisted slurry co-crystallization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 106(1):66–70.
- Chairunnisa, P. S. dan Y. W. Wardhana. 2016. Karakterisasi kristal bahan padat aktif farmasi : review. *Suplemen*. 14:17–32.
- Chavan, R. B., R. Thipparaboina, D. Kumar, dan N. R. Shastri. 2016. Co amorphous systems: a product development perspective. *International Journal of Pharmaceutics*. 515(1–2):403–415.
- Chieng, N., T. Rades, dan J. Aaltonen. 2011. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 55(4):618–644.
- Childs, S. L., G. P. Stahly, dan A. Park. 2007. The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. *Molecular Pharmaceutics*. 4(3):323–338.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jendral POM.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jendral POM.

- Dewi, A. K. dan L. Satibi. 2009. Kajian pengaruh temperatur pengeringan semprot (spray dryer) terhadap waktu pengeringan dan rendemen bubuk santan kelapa (coconut milk powder. 25–31.
- Douroumis, D., S. A. Ross, dan A. Nokhodchi. 2017. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 117:178–195.
- Dubey, R. 2009. Recent advances in the chemical supportive therapy of thermal injury. *Texas State Journal of Medicine*. 45(9):635–639.
- Dunitz, J. D. dan A. Gavezzotti. 2012. Supramolecular synthons: validation and ranking of intermolecular interaction energies. *Crystal Growth and Design*. 12(12):5873–5877.
- Fajri, M. Al, F. Darusman, dan A. P. Putri. 2015. Karakterisasi berbagai kristal glimepirid sebagai upaya peningkatan kelarutan dan disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*. 545–552.
- FDA. 2006. (Atorvastatin calcium) tablets. *Liver*. 7040(June):2006.
- Gao, H., Q. Wang, X. Ke, J. Liu, G. Hao, L. Xiao, T. Chen, W. Jiang, dan Q. Liu. 2017. Preparation and characterization of an ultrafine hmx/nq co-crystal by vacuum freeze drying method. *RSC Advances*. 7(73):46229–46235.
- Gniado, K., K. Löbmann, T. Rades, dan A. Erxleben. 2016. The influence of co-formers on the dissolution rates of co-amorphous sulfamerazine/excipient systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 504(1–2):20–26.
- Gozali, D., H. H. Bahti, dan S. N. Soewandhi. 2012. Pembentukan kokristal antara kalsium atorvastatin dengan isonikotinamid dan karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. (April):103–110.
- 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.
- Grohgan, H., K. Löbmann, P. Priemel, K. Tarp Jensen, K. Graeser, C. Strachan, dan T. Rades. 2013. Amorphous drugs and dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 23(4):403–408.

- H, S., B. M, D. TI, H. Z, L. AS, S. IC, S. AB, dan G. B. 2017. FTIR, dissolution and anti-viral activity of nevirapine co-crystals. *Pharmaceutica Analytica Acta*. 08(09)
- Jackson, S. D., C. N. R. Rao, dan A. Müller. 2009. *Metal Oxide Catalysis*. United Kingdom: University of Glasgow.
- Jadhav, N. R., R. S. Kamar, dan S. J. Nadaf. 2014. Dual wavelength spectrophotometric method for simultaneous estimation of atorvastatin calcium and felodipine from tablet dosage form. *Advances in Chemistry*. 2014:1–6.
- Kadu, P. J., S. S. Kushare, D. D. Thacker, dan S. G. Gattani. 2011. Enhancement of oral bioavailability of atorvastatin calcium by self-emulsifying drug delivery systems (sedds). *Pharmaceutical Development and Technology*. 16(1):65–74.
- Kar, A. 2005. *Pharmaceutical Drug Analysis. Chemistry &*
- Karagianni, A., K. Kachrimanis, dan I. Nikolakakis. 2018a. Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery. *Pharmaceutics*. 10(3)
- Karagianni, A., M. Malamatar, dan K. Kachrimanis. 2018b. Pharmaceutical cocrystals: new solid phase modification approaches for the formulation of apis. *Pharmaceutics*. 10(1):1–30.
- Kerns, E., L. Di, dan G. Carter. 2008. In vitro solubility assays in drug discovery. *Current Drug Metabolism*. 9(9):879–885.
- Khoroshilova, E. V., N. P. Kuzmina, V. S. Letokhov, dan Y. A. Matveetz. 1983. Nonlinear laser uv photochemistry of maleic acid in aqueous solution. *Applied Physics B Photophysics and Laser Chemistry*. 31(3):145–151.
- Kim, M. S., S. J. Jin, J. S. Kim, H. J. Park, H. S. Song, R. H. H. Neubert, dan S. J. Hwang. 2008. Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (sas) process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.

69(2):454–465.

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

Lee, H. L., J. M. Vasoya, M. De Lima Cirqueira, K. L. Yeh, T. Lee, dan A. T. M. Serajuddin. 2017. Continuous preparation of 1:1 haloperidol-maleic acid salt by a novel solvent-free method using a twin screw melt extruder. *Molecular Pharmaceutics*. 14(4):1278–1291.

Martin, A., S. J, dan C. A. 1993. *Farmasi Fisik Edisi 3 Jilid II*. Universitas Indonesia Press.

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

Mufarida, N. A. dan S. Dryer. 2016. *Panas & Massa*. Jember: CV Pustaka Abadi.

Niazi, S. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*. United States of America: CRC Press.

Nuraliyah, N. dan R. K. Sinuraya. 2017. Efek neuroprotektif dan gangguan kognitif statin. *Farmaka*. 15(2):115.

P, F. 2009. *Wood Processing. Technology Guide: Principles - Applications - Trends*.

Patil, S., J. Kulkarni, dan K. Mahadik. 2016. Exploring the potential of electrospray technology in cocrystal synthesis. *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 55(30):8409–8414.

Patil, S. P., S. R. Modi, dan A. K. Bansal. 2014. Generation of 1:1 carbamazepine:nicotinamide cocrystals by spray drying. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 62:251–257.

Pavia, D. L., G. M. Lampman, dan G. S. Kriz. 2009. *Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry*. Fort Worth,

Texas.

- Pawar Jaywant, N. dan D. Amin Purnima. 2016. Development of efavirenz cocrystals from stoichiometric solutions by spray drying technology. *Materials Today: Proceedings*. 3(6):1742–1751.
- Pawar, P. Y., A. R. Bhagat, S. R. Lokhande, dan A. A. Bankar. 2013. Simultaneous estimation of atorvastatin calcium and aspirin in pure and capsule dosage form by using u.v. spectrophotometric method. *Der Pharma Chemica*. 5(3):98–103.
- Rele, R. V., S. A. Sawant, dan S. S. Patil. 2013. Simultaneous spectrophotometric estimation of ofloxacin and ornidazole by area under curve method in combined dosage form. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 6(8):894–898.
- Rodde, M. S., G. T. Divase, T. B. Devkar, dan A. R. Tekade. 2014. Solubility and bioavailability enhancement of poorly aqueous soluble atorvastatin: in vitro, ex vivo, and in vivo studies. *BioMed Research International*. 2014
- Rosenson, R. S. 2003. Rosuvastatin: a new inhibitor of hmg-coa reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 1(4):495–505.
- Schultheiss, N. dan A. Newman. 2009. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Crystal Growth & Design*. 9(6):2950–2967.
- Sevukarajan, M., B. Thanuja, R. Sodanapalli, dan R. Nair. 2011. Synthesis and characterization of a pharmaceutical co-crystal:(aceclofenac:nicotinamide). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3(6):1288–1293.
- Sharma, A. dan C. P. Jain. 2011. Solid dispersion: a promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. *International Journal of Drug Delivery*. 1(2):149–170.
- Shete, G., V. Puri, L. Kumar, dan A. K. Bansal. 2010. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. *AAPS PharmSciTech*. 11(2):598–609.

- Shiraki, K., N. Takata, R. Takano, Y. Hayashi, dan K. Terada. 2008. Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds. *Pharmaceutical Research*. 25(11):2581–2592.
- SIKerNas. 2010. Sentra Informasi Keracunan Nasional - BPOM RI
- Singh, B. N. dan K. H. Kim. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Informa Healthcare USA, Inc. 10.
- Sinko, P. J. 2011. *MARTIN ' S PHYSICAL PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences Editor*. Piscataway, New Jersey: University of New Jersey.
- Surgeons, A. C.-J. of A. P. and dan U. 2005. 2005. LDL cholesterol: bad cholesterol or bad science? *Lifestyleintegrity.Com*. 10(3)
- Tanvee Patole, A. D. 2014. Co-crystallization- a technique for solubility enhancement | international journal of pharmaceutical sciences and research. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(9):3566–3576.
- Thakuria, R., A. Delori, W. Jones, M. P. Lipert, L. Roy, dan N. Rodríguez-Hornedo. 2013. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 453(1):101–125.
- Vaghela, P., H. M. Tank, dan P. Jalpa. 2014. Cocrystals : a novel approach to improve the physicochemical and mechanical properties. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 4(10)
- Velmurugan, V., P. Palanisamy, R. Subramanian, N. Bhuvanesh, S. Gomathi, P. Muthiah, B. Nayagam, dan S. Kumaresan. 2016. Single crystal xrd, bioevaluation and dft analysis of 4-phenylsulfanylbutyric acid (4psba) and its cocrystal with 2-amino-5-nitropyridine (2a5np). *American Chemical Science Journal*. 13(4):1–16.
- Vishweshwar, P. 2006. Thermodynamic modeling of activity coefficient and prediction of solubility: part 2. semipredictive or semiempirical models.

Journal of Pharmaceutical Sciences. 95(4):798–809.

Wankhede, S. V, M. Krishnaprasad, S. Y. Manjunath, dan S. Debnath. 2010. Formulation and stabilization of atorvastatin tablet. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2(5):548–554.

Wicaksono, Y., D. Setyawan, dan Siswandono. 2017a. Formation of ketoprofen-malonic acid cocrystal by solvent evaporation method. *Indonesian Journal of Chemistry*. 17(2):161–166.

Wicaksono, Y., D. Setyawan, S. Siswandono, dan T. A. Siswoyo. 2019. Preparation and characterization of a novel cocrystal of atorvastatin calcium with succinic acid coformer. *Indonesian Journal of Chemistry*. 19(3):660.

Wicaksono, Y., B. Wisudyaningsih, dan T. A. Siswoyo. 2017b. Enhancement of solubility and dissolution rate of atorvastatin calcium by co-crystallization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 16(7):1497–1502.

Zaelani, D. 2014. Kajian pustaka peningkatan kelarutan obat sukar larut dalam air dengan dispersi padat. *Academia.Edu*. (24111037)

Zhou, W., R. Apkarian, Z. L. Wang, dan D. Joy. 2007. *Fundamentals of Scanning Electron Microscopy (SEM)*. Dalam *Scanning Microscopy for Nanotechnology: Techniques and Applications*. Springer New York.

LAMPIRAN

- Sertifikat Analisis Atorvastatin Kalsium Trihidrat.

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

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

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

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

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

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

	Certificate of Analysis	Page: 3 of 3
	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS LITTLE ISLAND CORK, IRELAND PHONE: 00-353-21-4523600 FAX: 00-353-21-4523698	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

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

Note: 00000009

Invoice Name: L1000L70

- **Serifikat Analisis Asam Maleat**



Specification

8.00380.0100 Maleic acid for synthesis

Specification		
Assay (HPLC, area%)	≥ 99.0	% (a/a)
Melting range (lower value)	≥ 130	°C
Melting range (upper value)	≤ 135	°C
Assay (acidimetric)	≥ 99.0	%
Identity (IR)	passes test	

Dr. Oliver Schramel
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

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

- **Atorvastatin Kalsium (C₃₃H₃₄FN₂O₅)₂Ca•3H₂O**

$$\text{BM (C}_{33}\text{H}_{34}\text{FN}_{2}\text{O}_{5})_{2}\text{Ca}\cdot 3\text{H}_{2}\text{O} = 1209,4 \text{ g/mol}$$

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

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

- **Asam Maleat C₄H₄O₄**

$$\text{BM C}_{4}\text{H}_{4}\text{O}_{4} = 116,1 \text{ g/mol}$$

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

$$1 \text{ mol} = \frac{\text{Massa}}{116,1} = 1 \times 116,1 = 116 \text{ gram (0,116 mg)}$$

- **Konsentrasi larutan feed yang dibutuhkan 5% (100 ml etanol)**

$$5\% = \frac{5 \text{ gram}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ml} = 5 \text{ gram (Atorvastatin Kalsium + Asam Maleat)}$$

Atorvastatin Kalsium + Asam Maleat

$$1,209 \text{ mg} + 0,116 \text{ mg} = 1,325 \text{ mg} = 0,001325 \text{ gram (Jika dikali 1x)}$$

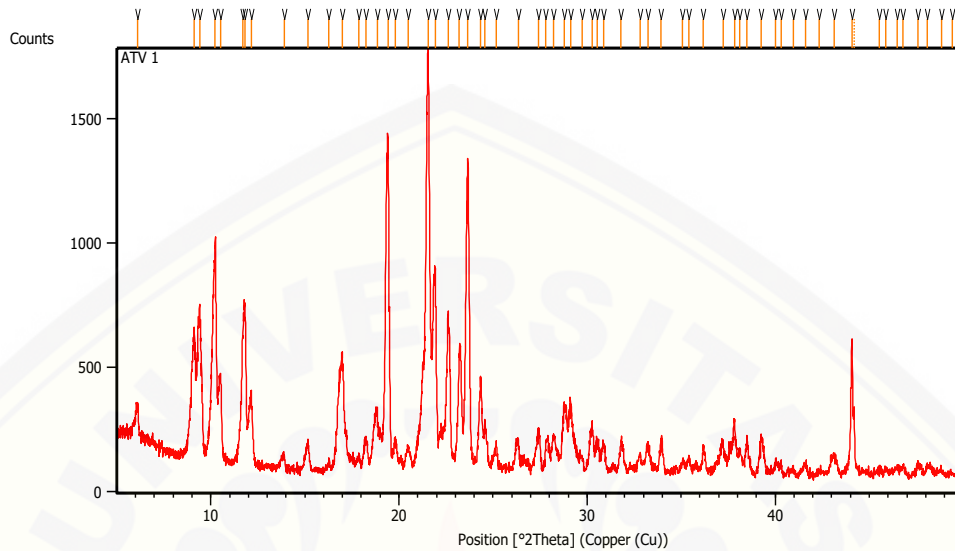
$$4594,2 \text{ mg} + 440,8 \text{ mg} = 5035 \text{ mg} = 5,035 \text{ gram (Jika dikali 3800x)}$$

$$4,5942 \text{ gram} + 0,4408 \text{ gram} = 5,035 \text{ gram} = \frac{5,035 \text{ gram}}{100 \text{ ml}} \times 100\% = 5,035\%$$

Maka ditimbang sejumlah 4,5942 gram atorvastatin kalsium dan 0,4408 gram asam maleat dan didapatkan konsentrasi larutan feed 5,035%

4.2 Hasil Karakterisasi dengan PXRD (Difraksi Sinar-X)

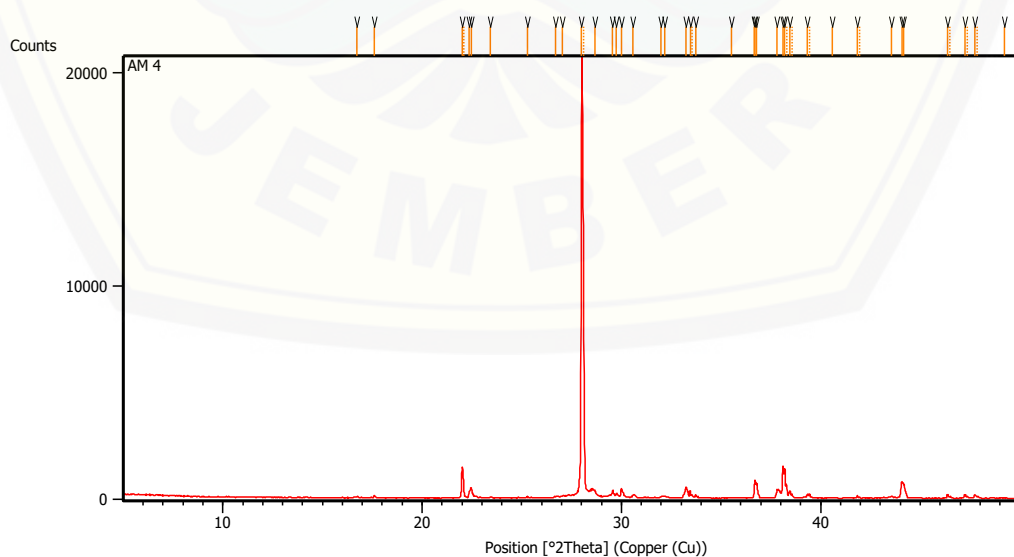
- Difraktogram Atorvastatin Kalsium



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

24.5601	186.81	0.1260	3.62469	10.82
25.1805	120.25	0.1260	3.53678	6.96
26.3586	128.70	0.0787	3.38131	7.45
27.4360	187.13	0.1102	3.25093	10.84
27.8153	138.52	0.0630	3.20746	8.02
28.2321	163.08	0.1574	3.16104	9.45
28.7887	272.41	0.1574	3.10118	15.78
29.1260	279.40	0.0787	3.06603	16.18
29.7573	72.16	0.1574	3.00241	4.18
30.2718	204.23	0.1102	2.95254	11.83
30.5405	132.76	0.1260	2.92717	7.69
30.8922	122.25	0.1574	2.89465	7.08
31.8132	147.81	0.0630	2.81292	8.56
32.8085	83.31	0.1260	2.72983	4.82
33.2260	120.88	0.1102	2.69647	7.00
33.9381	148.49	0.0787	2.64150	8.60
35.0718	51.62	0.1260	2.55867	2.99
35.4239	73.16	0.0945	2.53404	4.24
36.1770	113.23	0.0472	2.48300	6.56
37.2279	139.91	0.0945	2.41529	8.10
37.8501	225.77	0.0787	2.37701	13.08
38.1266	98.87	0.0945	2.36040	5.73
38.4997	155.87	0.0472	2.33838	9.03
39.2746	156.82	0.2519	2.29401	9.08
40.0328	61.22	0.0945	2.25230	3.55
40.3131	40.89	0.0945	2.23728	2.37

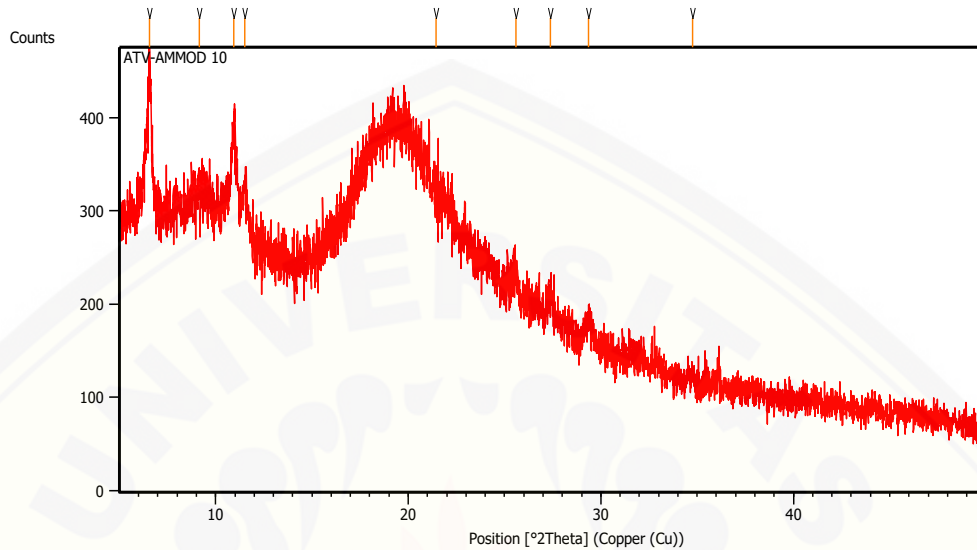
- **Difraktogram Asam Maleat**



Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\theta$.]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
16.7449	82.48	0.0394	5.29465	0.45
17.5937	150.63	0.0236	5.04105	0.83
21.9996	1236.04	0.0768	4.03709	6.81
22.0785	789.85	0.0384	4.03283	4.35
22.3641	314.34	0.0576	3.97211	1.73
22.4833	410.82	0.0576	3.95131	2.26
23.4246	52.96	0.1152	3.79463	0.29
25.2720	78.68	0.0576	3.52127	0.43
26.7115	72.91	0.1536	3.33468	0.40
27.0401	99.12	0.1920	3.29489	0.55
28.0062	18140.12	0.0864	3.18339	100.00
28.1073	10531.40	0.0576	3.18005	58.06
28.6806	328.81	0.0960	3.11005	1.81
29.5654	394.77	0.0384	3.01896	2.18
29.7548	244.49	0.0768	3.00017	1.35
29.9966	449.88	0.0480	2.97654	2.48
30.5731	148.04	0.0576	2.92171	0.82
32.0011	97.21	0.0576	2.79451	0.54
32.1775	97.94	0.1920	2.77960	0.54
33.2489	576.60	0.0480	2.69244	3.18
33.4538	341.68	0.0480	2.67642	1.88
33.5398	186.97	0.0480	2.67638	1.03
33.7268	145.79	0.0480	2.65537	0.80
35.5264	31.55	0.1152	2.52488	0.17
36.6692	489.80	0.0288	2.44877	2.70
36.7101	831.48	0.0384	2.44614	4.58
36.7953	684.79	0.0576	2.44067	3.78
37.8242	393.24	0.0672	2.37661	2.17
38.1090	1521.56	0.0480	2.35950	8.39
38.2069	1375.16	0.0576	2.35367	7.58
38.2984	624.19	0.0384	2.35410	3.44
38.4652	362.51	0.0384	2.33846	2.00
38.5642	173.49	0.0576	2.33848	0.96
39.3425	196.44	0.0960	2.28832	1.08
39.4506	182.41	0.0288	2.28797	1.01
40.5792	32.81	0.1920	2.22138	0.18
41.8428	116.92	0.0672	2.15718	0.64
41.9483	55.57	0.0576	2.15734	0.31
43.5476	81.68	0.2688	2.07660	0.45
44.0799	794.74	0.0768	2.05275	4.38
44.1826	637.71	0.0960	2.04821	3.52
46.3581	179.49	0.0768	1.95703	0.99
46.5025	88.30	0.0576	1.95614	0.49
47.2533	165.23	0.0960	1.92202	0.91
47.3701	81.64	0.0576	1.92232	0.45
47.7300	156.40	0.0576	1.90393	0.86
47.8724	85.06	0.0768	1.90332	0.47

49.2285	14.77	0.2304	1.84943	0.08
---------	-------	--------	---------	------

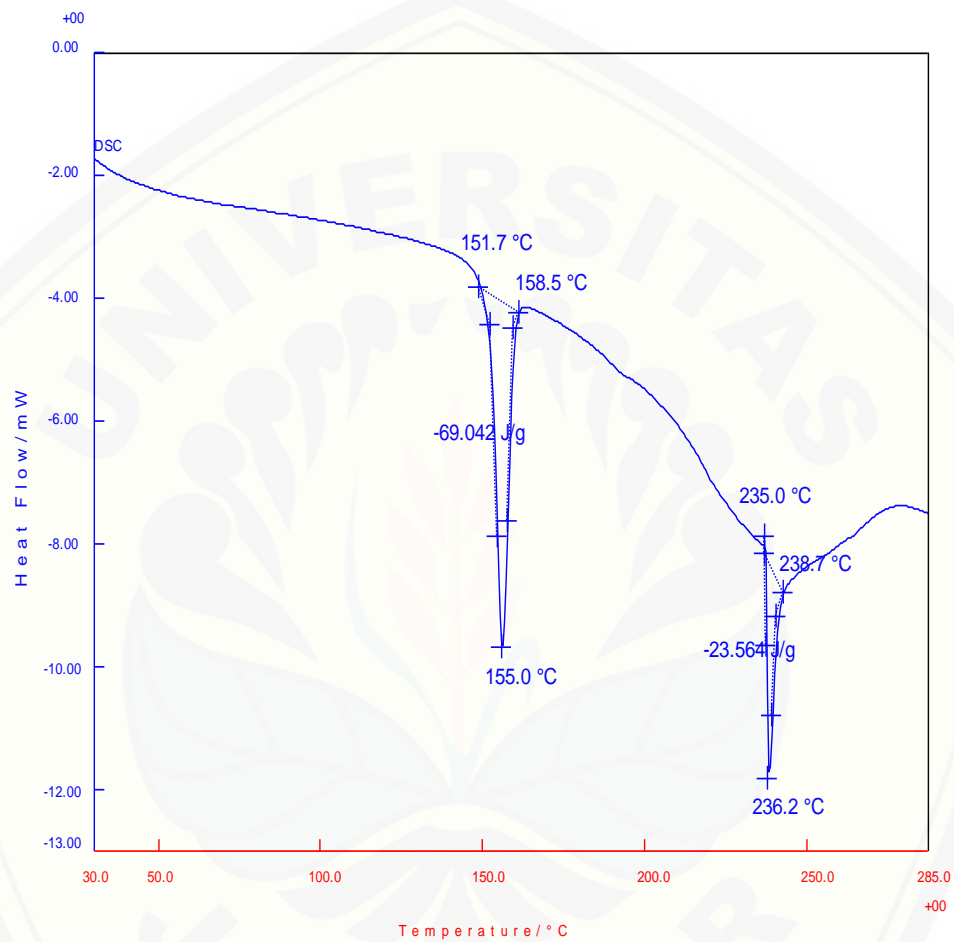
- **Difraktogram sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat**



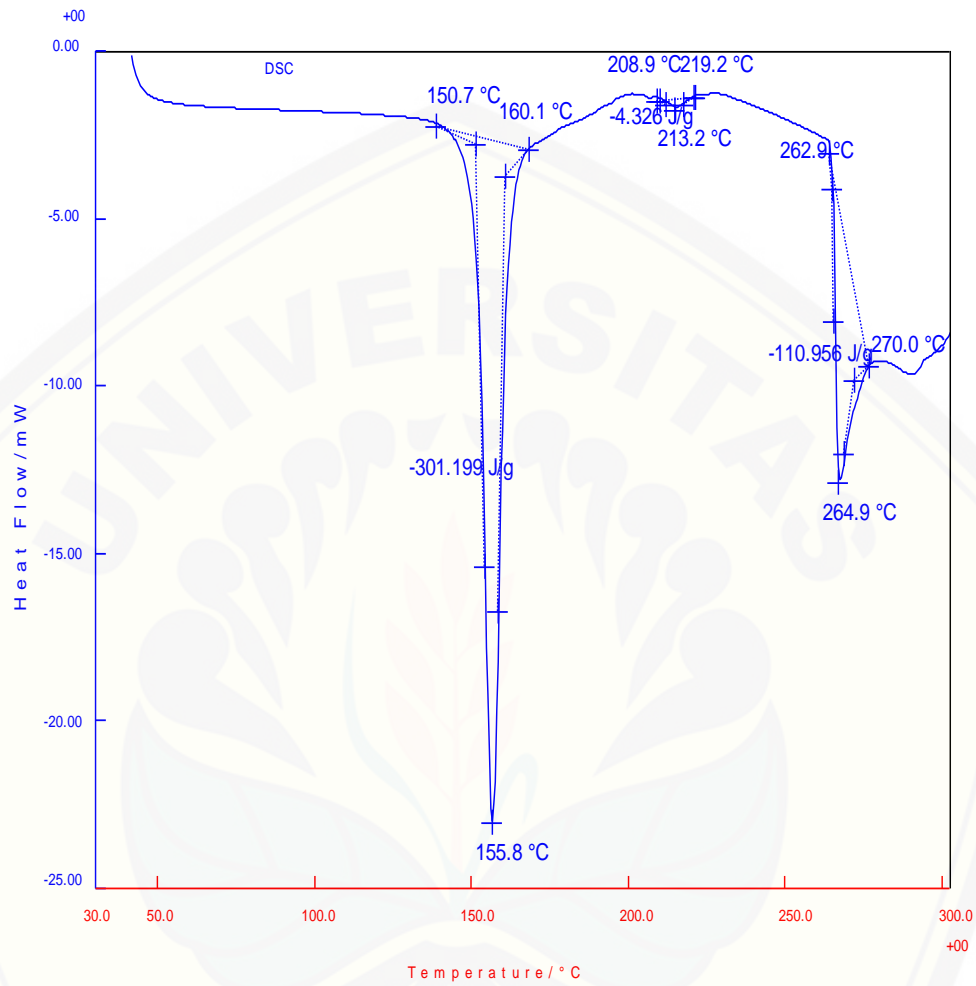
Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
6.5844	164.65	0.1574	13.42438	100.00
9.1699	45.26	0.7557	9.64430	27.49
10.9525	139.03	0.1260	8.07828	84.44
11.5042	64.85	0.2519	7.69207	39.39
21.4525	11.49	0.0551	4.14222	6.98
25.5798	30.47	0.1889	3.48247	18.51
27.3896	24.48	0.3149	3.25633	14.87
29.3780	23.28	0.3779	3.04031	14.14
34.7619	8.74	0.3779	2.58077	5.31

4.3 Hasil Karakterisasi dengan DSC

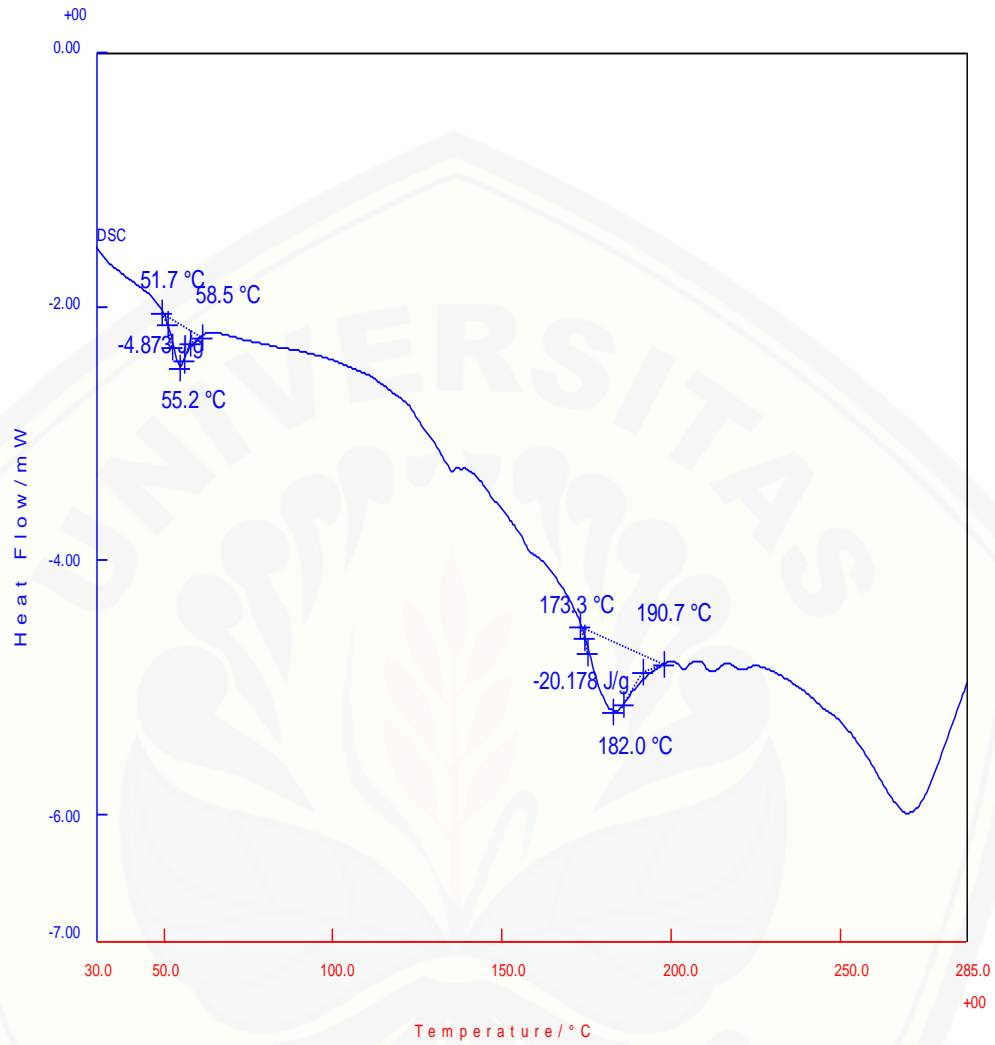
- Termogram Atorvastatin Kalsium



- Termogram Asam Maleat

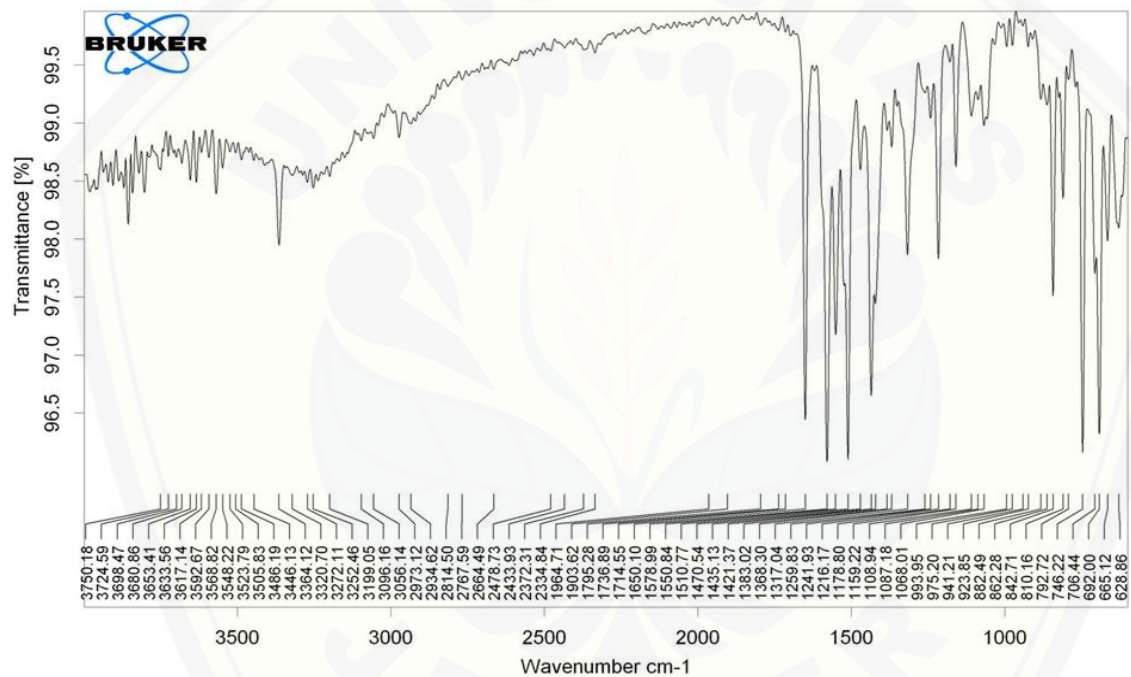


- Termogram sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat



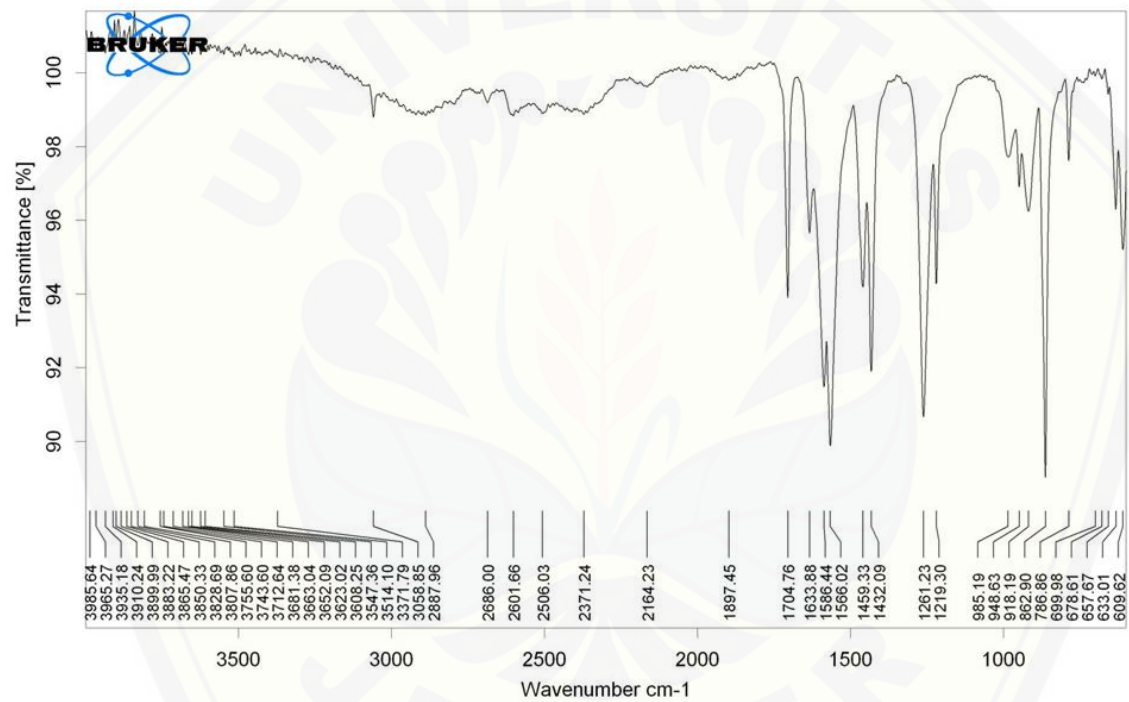
4.4 Hasil Karakterisasi dengan FTIR

- Atorvastatin Kalsium



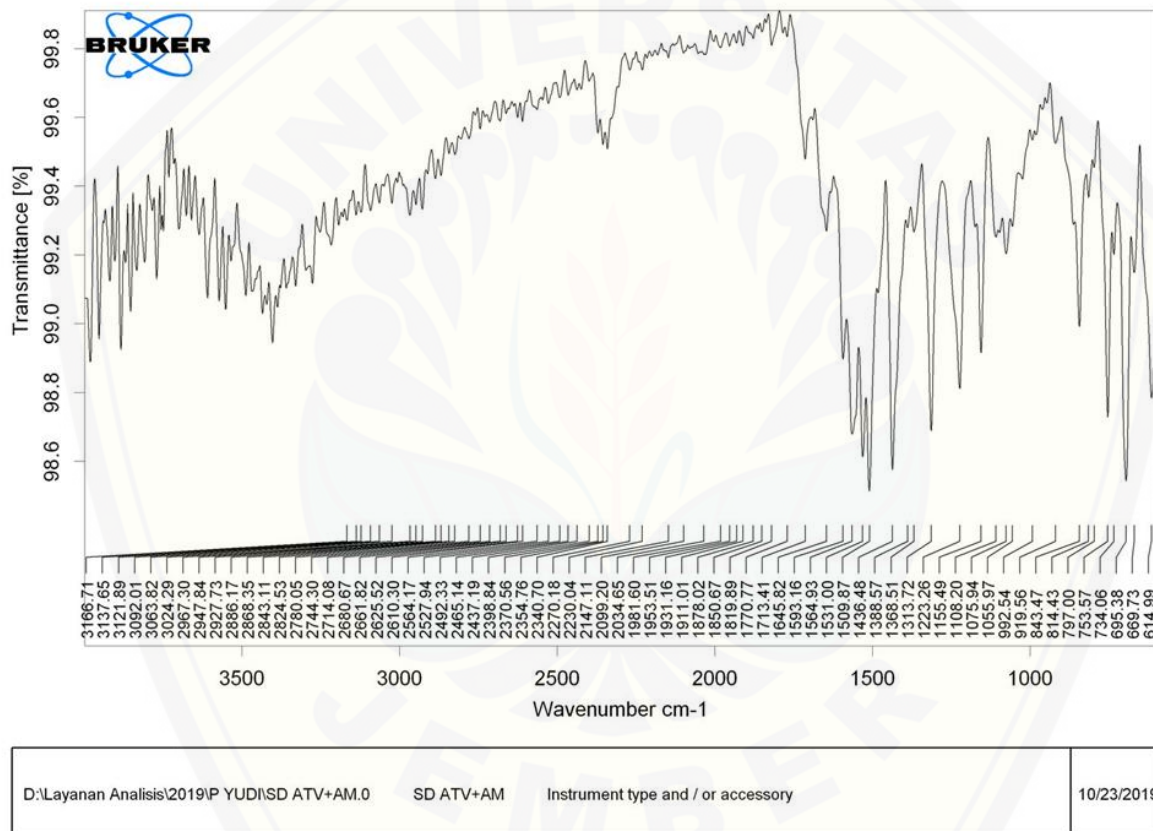
D:\Layanan Analisis\2019\P YUDI\ATV.2	ATV	Instrument type and / or accessory	10/23/2019
---------------------------------------	-----	------------------------------------	------------

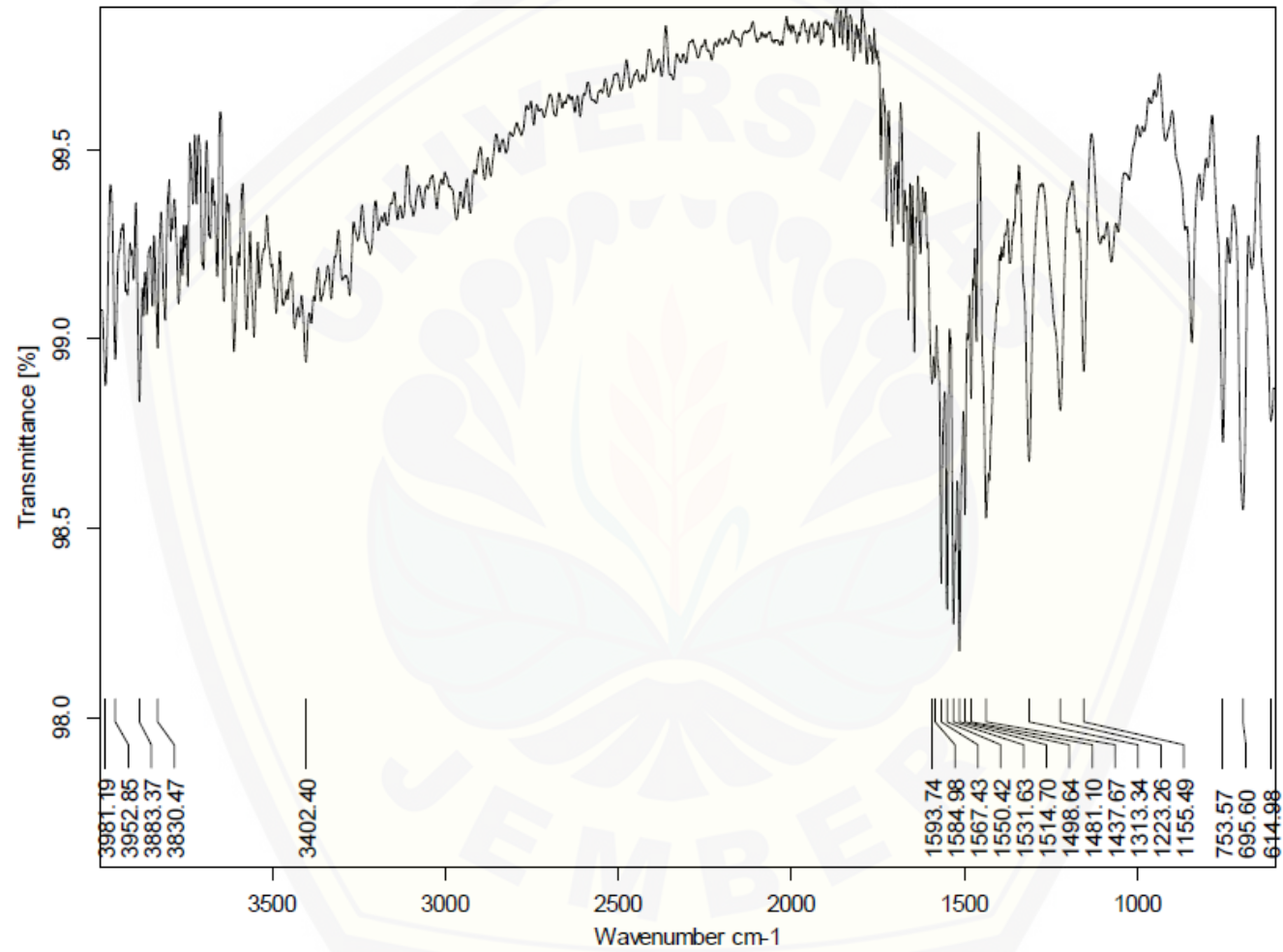
- Asam Maleat



D:\Layanan Analisis\2019\P YUDIAS MALEAT.0	AS MALEAT	Instrument type and / or accessory	10/23/2019
--	-----------	------------------------------------	------------

- Sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat





4.5 Perhitungan dan Data Hasil Scanning Panjang Gelombang.

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

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

Maka 5 ml larutan atorvastatin kalsium + 15 ml air suling

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

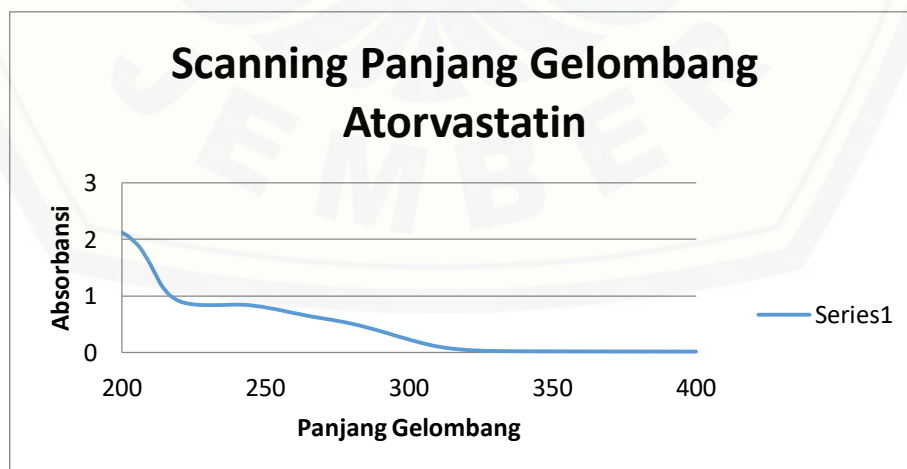
$$25 \text{ ppm} \longrightarrow \frac{1}{4} = \frac{x}{20} = 5 \text{ ml.}$$

Maka 5 ml larutan asam maleat + 15 ml air suling

Tabel serapan atorvastatin kalsium pada rentang panjang gelombang 200-400nm.

Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs
200	2.122	226	0.847	252	0.78	278	0.533
201	2.088	227	0.843	253	0.772	279	0.522
202	2.061	228	0.841	254	0.762	280	0.511
203	2.016	229	0.839	255	0.752	281	0.5
204	1.971	230	0.839	256	0.741	282	0.488
205	1.925	231	0.839	257	0.73	283	0.476
206	1.87	232	0.839	258	0.719	284	0.463
207	1.801	233	0.84	259	0.707	285	0.449
208	1.717	234	0.841	260	0.697	286	0.435
209	1.634	235	0.842	261	0.689	287	0.423
210	1.546	236	0.843	262	0.679	288	0.409
211	1.446	237	0.845	263	0.668	289	0.394
212	1.352	238	0.846	264	0.658	290	0.379
213	1.255	239	0.847	265	0.648	291	0.364
214	1.169	240	0.848	266	0.637	292	0.351
215	1.106	241	0.847	267	0.628	293	0.336
216	1.044	242	0.846	268	0.621	294	0.319
217	0.999	243	0.844	269	0.613	295	0.304
218	0.964	244	0.84	270	0.604	296	0.289
219	0.933	245	0.835	271	0.595	297	0.274
220	0.908	246	0.828	272	0.588	298	0.261
221	0.891	247	0.821	273	0.58	299	0.247
222	0.877	248	0.816	274	0.57	300	0.232
223	0.866	249	0.808	275	0.561	301	0.217
224	0.859	250	0.799	276	0.552	302	0.203
225	0.852	251	0.789	277	0.543	303	0.19

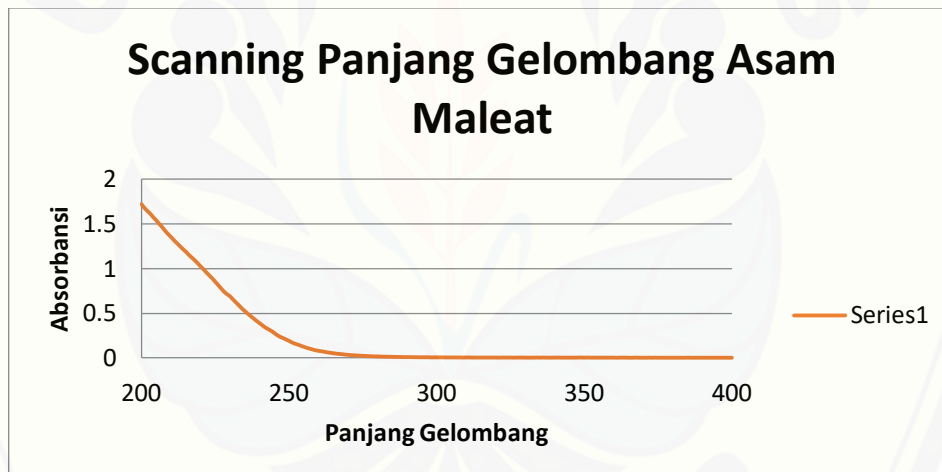
304	0.176	330	0.029	356	0.022	382	0.02
305	0.163	331	0.028	357	0.022	383	0.02
306	0.151	332	0.027	358	0.022	384	0.02
307	0.139	333	0.027	359	0.022	385	0.021
308	0.127	334	0.027	360	0.022	386	0.02
309	0.118	335	0.026	361	0.021	387	0.02
310	0.108	336	0.026	362	0.022	388	0.02
311	0.1	337	0.025	363	0.022	389	0.02
312	0.092	338	0.025	364	0.021	390	0.019
313	0.084	339	0.025	365	0.021	391	0.02
314	0.077	340	0.024	366	0.022	392	0.02
315	0.071	341	0.025	367	0.022	393	0.02
316	0.066	342	0.024	368	0.022	394	0.02
317	0.061	343	0.024	369	0.021	395	0.02
318	0.056	344	0.024	370	0.021	396	0.019
319	0.052	345	0.024	371	0.021	397	0.019
320	0.048	346	0.023	372	0.021	398	0.02
321	0.044	347	0.024	373	0.021	399	0.019
322	0.042	348	0.024	374	0.021	400	0.019
323	0.039	349	0.023	375	0.021		
324	0.037	350	0.023	376	0.02		
325	0.035	351	0.023	377	0.02		
326	0.033	352	0.023	378	0.021		
327	0.032	353	0.023	379	0.02		
328	0.031	354	0.022	380	0.02		
329	0.03	355	0.022	381	0.02		



Tabel serapan asam maleat pada rentang panjang gelombang 200-400nm.

Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs	Λ (nm)	Abs
200	1.719	239	0.414	278	0.019	317	0.005
201	1.677	240	0.389	279	0.018	318	0.005
202	1.643	241	0.364	280	0.017	319	0.005
203	1.611	242	0.34	281	0.016	320	0.005
204	1.573	243	0.321	282	0.015	321	0.004
205	1.538	244	0.302	283	0.014	322	0.005
206	1.5	245	0.279	284	0.014	323	0.005
207	1.463	246	0.255	285	0.013	324	0.005
208	1.422	247	0.236	286	0.012	325	0.005
209	1.385	248	0.222	287	0.012	326	0.004
210	1.352	249	0.206	288	0.011	327	0.005
211	1.316	250	0.191	289	0.01	328	0.005
212	1.283	251	0.173	290	0.01	329	0.005
213	1.251	252	0.16	291	0.01	330	0.004
214	1.218	253	0.149	292	0.009	331	0.004
215	1.189	254	0.137	293	0.009	332	0.004
216	1.154	255	0.125	294	0.008	333	0.004
217	1.124	256	0.114	295	0.008	334	0.005
218	1.093	257	0.104	296	0.008	335	0.004
219	1.06	258	0.095	297	0.008	336	0.005
220	1.024	259	0.086	298	0.007	337	0.004
221	0.992	260	0.08	299	0.007	338	0.004
222	0.956	261	0.075	300	0.007	339	0.004
223	0.922	262	0.069	301	0.007	340	0.004
224	0.889	263	0.063	302	0.007	341	0.005
225	0.851	264	0.058	303	0.006	342	0.004
226	0.814	265	0.053	304	0.006	343	0.004
227	0.777	266	0.049	305	0.006	344	0.004
228	0.74	267	0.045	306	0.006	345	0.004
229	0.713	268	0.042	307	0.006	346	0.004
230	0.689	269	0.038	308	0.006	347	0.004
231	0.654	270	0.035	309	0.005	348	0.005
232	0.621	271	0.032	310	0.006	349	0.005
233	0.588	272	0.03	311	0.006	350	0.004
234	0.554	273	0.028	312	0.005	351	0.005
235	0.525	274	0.026	313	0.005	352	0.004
236	0.495	275	0.024	314	0.005	353	0.004
237	0.468	276	0.022	315	0.005	354	0.004
238	0.441	277	0.021	316	0.005	355	0.004

356	0.004	371	0.003	386	0.003
357	0.004	372	0.004	387	0.003
358	0.004	373	0.003	388	0.003
359	0.004	374	0.004	389	0.003
360	0.004	375	0.003	390	0.003
361	0.003	376	0.003	391	0.003
362	0.004	377	0.003	392	0.003
363	0.004	378	0.003	393	0.003
364	0.004	379	0.003	394	0.003
365	0.003	380	0.003	395	0.003
366	0.003	381	0.003	396	0.003
367	0.004	382	0.003	397	0.003
368	0.004	383	0.003	398	0.003
369	0.003	384	0.003	399	0.003
370	0.003	385	0.004	400	0.003



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

4.6.1 Tabulasi hasil pengukuran serapan kurva baku atorvastatin kalsium

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
10,4 ppm	0,163
15,6 ppm	0,244
20,8 ppm	0,322
26 ppm	0,410
31,2 ppm	0,488
36,4 ppm	0,570
41,6 ppm	0,664

4.6.2 Penimbangan dan perhitungan pembuatan kurva baku atorvastatin kalsium

Diketahui :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.7 Hasil Pengujian Kelarutan

No	Sampel	Penimbangan (mg)	Serapan	C10x (ppm)	C (ppm)	Rata-rata ± SD
1.	Atorvastatin Kalsium	R1 20,2 mg	0,216	14,498 ppm	144,98 ppm	138,73 ± 13,97
		R2 20,3 mg	0,186	12,272 ppm	122,72 ppm	
		R3 20,2 mg	0,227	14,849 ppm	148,49 ppm	
2.	Atorvastatin Kalsium – Asam Maleat	R1 20,2 mg	0,467	30,038 ppm	300,38 ppm	306,71 ± 15,55
		R2 20,3 mg	0,505	32,443 ppm	324,43 ppm	
		R3 20,1 mg	0,459	29,532 ppm	295,32 ppm	

4.7.1 Contoh perhitungan pengujian kelarutan

Perhitungan pengujian kelarutan pada sampel atorvastatin kalsium – asam maleat 290 pada replikasi 1

Berat sampel : 20,2 mg

Serapan : 0,467

Kurva baku atorvastatin 290 dalam media air suling $y = 0,0158x - 0,0076$

Maka :

$$y = 0,0158x - 0,0076$$

$$0,467 = 0,0158x - 0,0076$$

$X = 30,038$ ppm, karena dilakukan pengenceran 10 kali, maka $x = 30,038$ ppm x 10. Sehingga, kadar menjadi 300,38 ppm.

4.7.2 Contoh perhitungan pengenceran

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

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

4.8 Perhitungan dan Data Hasil Penetapan Kadar

Replikasi	Penimbangan (mg)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Jumlah atorvastatin kalsium (μg)	Kadar atorvastatin kalsium (sampel) (%)
R1	10 mg	0,571	36,620	9155	91,55
R2	10 mg	0,582	37,316	9329	93,29
R3	10 mg	0,590	37,822	9455,5	94,55
Rata-rata kadar atorvastatin kalsium \pm SD				93,13 \pm 1,50	

4.8.1 Contoh perhitungan penetapan kadar atorvastatin kalsium

Perhitungan kadar atorvastatin kalsium pada replikasi 1

Diketahui :

Berat sampel = 10 mg

Absorbansi = 0,571

Kurva baku atorvastatin kalsium dalam air suling $y = 0,0158x - 0,0076$

Maka kadar :

$$y = 0,0158x - 0,0076$$

$$0,571 = 0,0158x - 0,0076$$

$$X = 36,620 \text{ ppm.}$$

Jumlah atorvastatin kalsium (μg) = $36,620 \text{ ppm} \times 250 \text{ ml} = 9155 \mu\text{g}$

Kadar atorvastatin kalsium = $\frac{9155 \times 10^{-3} \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 100\% = 91,55\%$

4.8.2 Perhitungan kadar teoritis atorvastatin kalsium

Diketahui :

Perbandingan stoikiometris atorvastatin kalsium : asam maleat (koformer) = 1 : 1

BM Atorvastatin Kalsium = 1209,4 g/mol

BM Asam maleat = 116,1 g/mol

Maka :

$$\begin{aligned} \text{Kadar atorvastatin kalsium teoritis} &= \frac{\text{BM Atorvastatin Kalsium}}{\text{Total BM Atorvastatin Kalsium+Asam Maleat}} \times \\ 100\% & \\ &= \frac{1209,4 \text{ g/mol}}{1325,5 \text{ g/mol}} \times 100\% \\ &= 91,24\% \end{aligned}$$

4.8.3 Perhitungan jumlah sampel atorvastatin kalsium – asam maleat yang ekuivalen dengan 20 mg atorvastatin kalsium

Diketahui :

Rata-rata kadar atorvastatin yang didapat : 93,13%

Maka :

$$\begin{aligned} \frac{100\%}{\text{Rata-rata kadar}} \times 20 \text{ mg} &= \frac{100\%}{93,13\%} \times 20 \text{ mg} \\ &= 21,48 \text{ mg} \end{aligned}$$

4.9 Hasil Uji Disolusi

4.9.1 Tabulasi hasil dan profil disolusi atorvastatin kalsium pada uji disolusi

- Atorvastatin Kalsium Replikasi 1 (penimbangan = 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm) (mg/L)	ATV dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wuster (mg)	Jumlah yang terdisolusi + koreksi wuster (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,283	18,39	16,55	0	16,55	82,75
20	0,277	18,01	16,21	0,09	16,3	81,5
30	0,282	18,33	16,50	0,18	16,68	83,4
40	0,281	18,27	16,44	0,27	16,71	83,55
50	0,278	18,08	16,27	0,37	16,64	83,2
60	0,288	18,71	16,84	0,45	17,29	86,45

- Atorvastatin Kalsium Replikasi 2 (penimbangan = 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,109	7,38	6,64	0	6,64	33,2
20	0,140	9,34	8,41	0,04	8,45	42,25
30	0,165	10,92	9,83	0,08	9,91	49,55
40	0,198	13,01	11,71	0,14	11,85	59,25
50	0,267	17,38	15,64	0,20	15,84	79,2
60	0,307	18,84	16,96	0,29	17,25	86,25

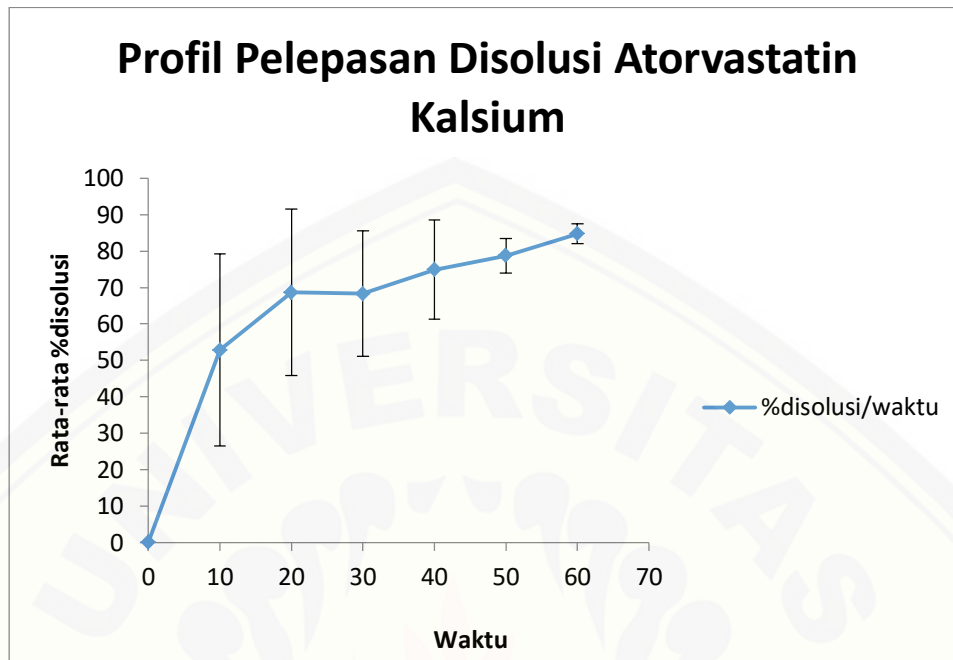
- Atorvastatin Kalsium Replikasi 3 (penimbangan = 20 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,142	9,47	8,52	0	8,52	42,6
20	0,280	18,20	16,38	0,05	16,43	82,15
30	0,243	15,86	14,27	0,14	14,41	72,05
40	0,276	17,95	16,16	0,22	16,38	81,9
50	0,246	16,05	14,45	0,31	14,76	73,8
60	0,272	17,70	15,93	0,39	16,32	81,6

- Rata-rata \pm SD %ATV yang terdisolusi

Waktu (menit ke-)	Persen ATV yang terdisolusi (%)			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata \pm SD
10	82,75	33,2	42,6	52,85 \pm 26,32
20	81,5	42,25	82,15	68,63 \pm 22,85
30	83,4	49,55	72,05	68,33 \pm 17,23
40	83,55	59,25	81,9	74,9 \pm 13,58
50	83,2	79,2	73,8	78,73 \pm 4,71
60	86,45	86,25	81,6	84,77 \pm 2,74

- Profil disolusi atorvastatin kalsium



- Sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat replikasi 1

(penimbangan teoritis = 21,48 mg. Percobaan = 21,6 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AM dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,320	20,73	18,66	0	18,66	92,79
20	0,331	20,61	18,55	0,10	18,65	92,74
30	0,310	20,10	18,09	0,21	18,3	91
40	0,328	21,24	19,12	0,31	19,43	96,62
50	0,331	21,43	19,29	0,41	19,7	97,96
60	0,334	21,62	19,46	0,52	19,98	99,35

- Sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat replikasi 2

(penimbangan teoritis = 21,48 mg. Percobaan = 21,6 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-AM dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,266	17,32	13,76	0	13,76	68,42
20	0,300	19,53	17,58	0,08	17,66	87,82
30	0,303	19,66	17,69	0,17	17,86	88,81
40	0,336	21,81	19,63	0,27	19,9	98,96
50	0,316	20,48	18,43	0,38	18,81	93,54
60	0,316	20,48	18,43	0,48	18,91	94,03

- Sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat replikasi 3

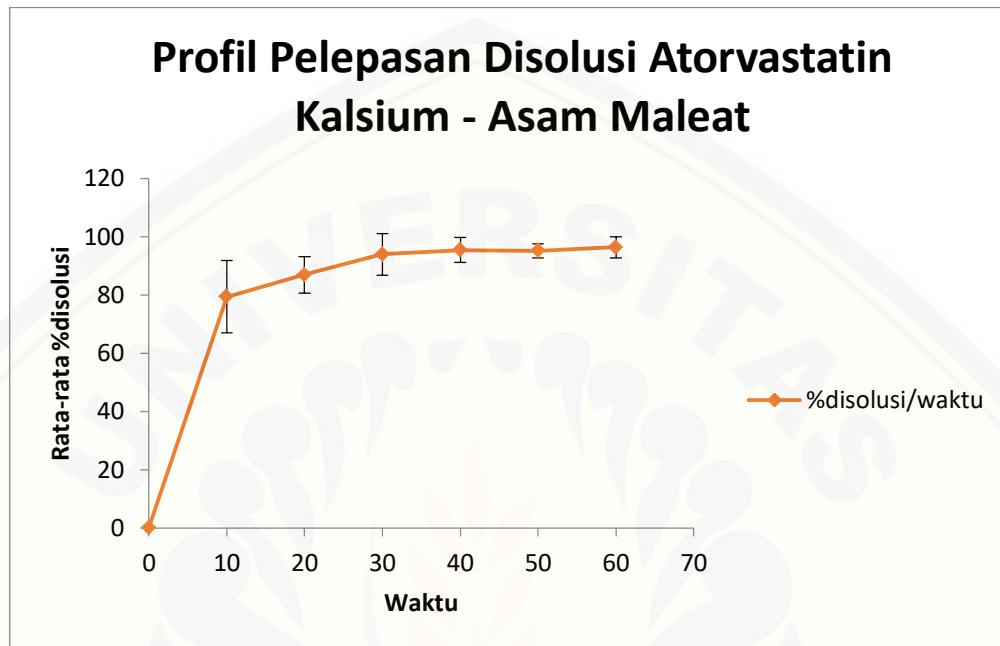
(penimbangan teoritis = 21,48 mg. Percobaan = 21,5 mg)

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm)	ATV-Am dalam 0,9 L (mg)	Faktor koreksi wurster (mg)	Jumlah yang terlepas (mg)	%terlepas
0	0	0	0	0	0	0
10	0,263	17,13	15,42	0	15,42	77,02
20	0,273	17,76	15,98	0,09	16,07	80,27
30	0,348	22,51	20,26	0,17	20,43	102,05
40	0,306	19,85	17,87	0,29	18,16	90,71
50	0,316	20,48	18,43	0,39	18,82	94,01
60	0,320	20,73	18,66	0,49	19,15	95,65

- Rata-rata \pm SD % ATV yang terdisolusi pada sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat

Waktu (menit ke)	Persen ATV yang terdisolusi (%)			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata \pm SD
10	92,79	68,42	77,02	79,41 \pm 12,35
20	92,74	87,82	80,27	86,94 \pm 6,28
30	91	88,81	102,05	93,95 \pm 7,1
40	96,62	98,96	90,71	95,43 \pm 4,25
50	97,96	93,54	94,01	95,17 \pm 2,43
60	99,35	94,03	95,65	96,34 \pm 2,73

- Profil disolusi atorvastatin kalsium pada sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat



4.9.2 Contoh perhitungan %terdisolusi atorvastatin kalsium pada uji disolusi

Pada pengambilan sampel ATV – AM replikasi 1 sebanyak 5 ml sampel

Diketahui:

Serapan menit ke-30 = 0,310

C0,9 10 menit = 18,66

C0,9 20 menit = 18,55

Persamaan regresi Y = 0,0158x – 0,0076

Maka :

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

$$y = 0,0158x - 0,0076$$

$$0,310 = 0,0158x - 0,0076$$

$$X = 20,10 \text{ ppm.}$$

- Kadar dalam 0,9 L (C900)

$$20,10 \text{ mg/L} \times 0,9 \text{ L} = 18,09 \text{ mg}$$

- Faktor koreksi wuster

$$\frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times (18,66 + 18,55 + 0) = 0,21 \text{ mg}$$

- Jumlah yang terdisolusi

$$\text{Kadar dalam 0,9 L} + \text{Faktor koreksi wuster} = 18,09 \text{ mg} + 0,21 \text{ mg}$$

$$= 18,3 \text{ mg}$$

- %terdisolusi

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

$$\frac{18,3 \text{ mg}}{93,13\% \times 21,6 \text{ mg}} \times 100\% = 91\%$$

4.9.3 Contoh perhitungan AUC (*Area Under Curve*)

- Sampel *spray dried* atorvastatin kalsium – asam maleat

Waktu (menit)	Perhitungan AUC	AUC
0-10	$\frac{1}{2} \times 10 \times 79,41$	387,05
10-20	$\frac{1}{2} \times (79,41 + 86,94) \times 10$	831,77
20-30	$\frac{1}{2} \times (86,94 + 93,95) \times 10$	904,48
30-40	$\frac{1}{2} \times (93,95 + 95,43) \times 10$	946,42
40-50	$\frac{1}{2} \times (95,43 + 95,17) \times 10$	953
50-60	$\frac{1}{2} \times (95,17 + 96,34) \times 10$	957,57

4.9.4 Contoh perhitungan ED (*Efisiensi Disolusi*)

Diketahui :

$$AUC_{0-60} \text{ Atorvastatin Kalsium – Asam Maleat} = 4.990,29$$

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

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

$$\text{Maka, } ED_{0-60} = \frac{\text{Daerah bawah Kurva}}{\text{Permukaan Segi empat (y100 x t)}} \times 100 \%$$

$$= \frac{4.990,29}{100 \times 60} \times 100 \%$$

$$= 83,17\%$$

4.10 Hasil pengujian statistika data kelarutan

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KadarKelarutan ATV	.339	3	.	.850	3	.240
ATV AM SD	.325	3	.	.876	3	.312

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
KadarKelarutan	5.869	5	.002	222.72000	125.1729	320.2671

4.11 Hasil pengujian statistika data disolusi

Tests of Normality

Perlakuan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AucDisolusi	ATV	.298	3	.	.915	3	.435
	ATV AM SD	.310	3	.	.899	3	.383

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
AucDisolusi	17.445	5	.000	837.82833	714.3734	961.2833