

**DISOLUSI ATORVASTATIN KALSIMUM DALAM SISTEM DISPERSI  
PADAT PERMUKAAN DENGAN CROSPROVIDON**

**SKRIPSI**



Oleh:  
Annisa Shofwil Mila  
145010130

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS WAHID HASYIM  
SEMARANG  
2018**

**DISOLUSI ATORVASTATIN KALSIMUM DALAM SISTEM DISPERSI  
PADAT PERMUKAAN DENGAN CROSPROVIDON**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat  
dalam mencapai derajat Sarjana Farmasi  
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Wahid Hasyim  
Semarang**

Oleh:

Annisa Shofwil Mila

145010130

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS WAHID HASYIM  
FAKULTAS FARMASI  
2018**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

**Berjudul**

**DISOLUSI ATORVASTATIN KALSIMUM DALAM SISTEM DISPERSI  
PADAT PERMUKAAN DENGAN CROSPROVIDON**

Oleh:

Annisa Shofwil Mila  
145010130

**Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim  
Pada tanggal: 12 September 2018**

Pembimbing,



(Yulias Ninik Windriyati, M.Si, Apt)

Mengetahui  
Fakultas Farmasi  
Universitas Wahid Hasyim  
Dekan,



(Agnes Budiarti, M. Sc., Apt)

Penguji:

1. Dr. Mufrod, M. Sc., Apt (.....)
2. Anita Dwi Puspitasari, S. Si., M. Pd (.....)
3. Yulias Ninik Windriyati, M. Si., Apt (.....)

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Annisa Shofwil Mila

NIM : 145010130

Fakultas : Farmasi

Judul Penelitian : Disolusi Atorvastatin Kalsium Dalam Sistem Dispersi  
Padat Permukaan Dengan Crospovidon

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa penelitian ini adalah hasil karya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya tidak berisi materi yang dipublikasikan atau ditulis orang lain atau digunakan untuk menyelesaikan studi diperguruan tinggi lain kecuali pada bagian tertentu yang saya ambil sebagai bahan acuan dan ditulis dalam daftar pustaka.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, Agustus 2018



Annisa Shofwil Mila

## MOTTO DAN PERSEMBAHAN

*You're only limited by the limits you create*

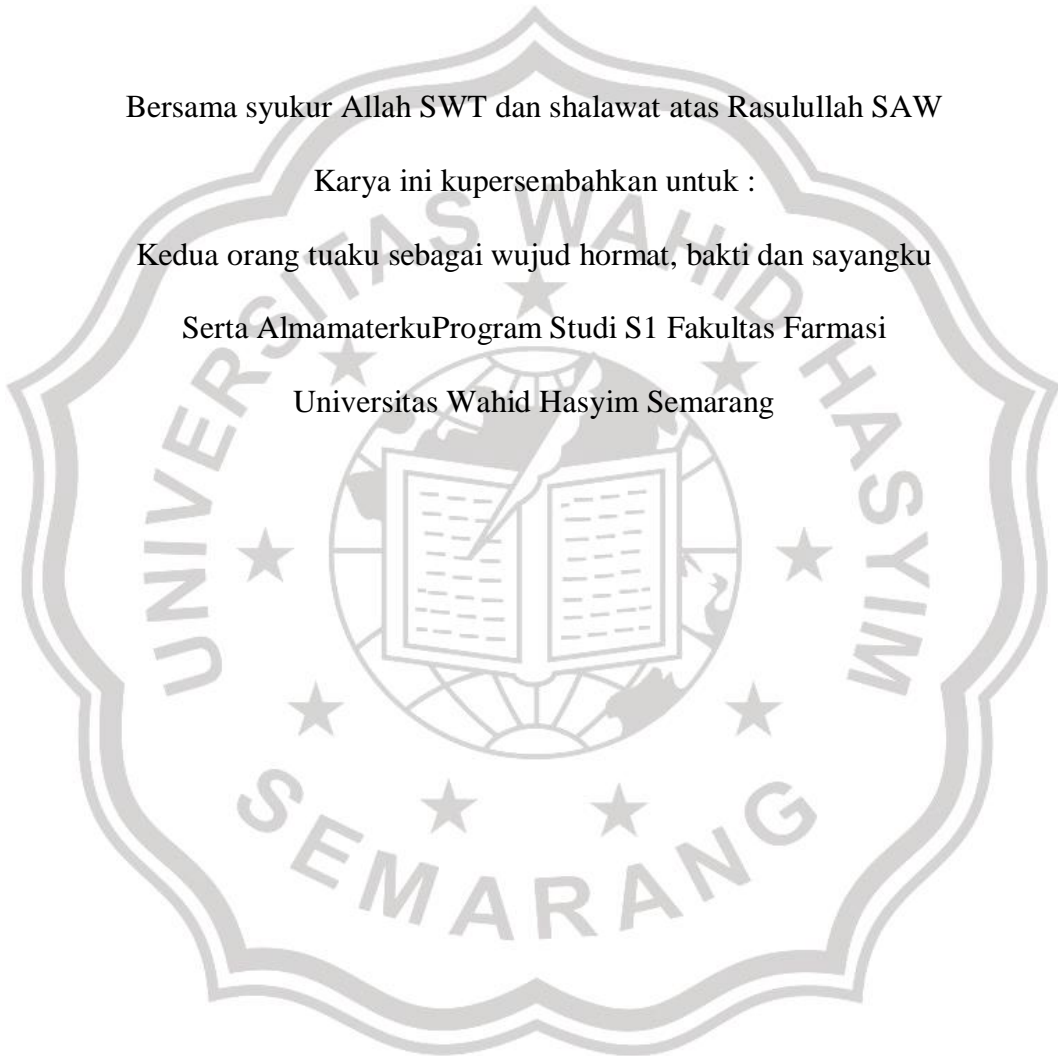
Bersama syukur Allah SWT dan shalawat atas Rasulullah SAW

Karya ini kupersembahkan untuk :

Kedua orang tuaku sebagai wujud hormat, bakti dan sayangku

Serta Almamaterku Program Studi S1 Fakultas Farmasi

Universitas Wahid Hasyim Semarang





## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan Judul **“Disolusi Atorvastatin Kalsium Dalam Sistem Dispersi Padat Permukaan Dengan Crospovidon”**. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepadajunjunan Nabi Besar Muhammad SAW, yang membawa manusia dari alamkegelapan menuju alam yang terang benderang. Penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang. Penulis menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Aqnes Budiarti, S. Sc., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.
2. Ibu Yulias Ninik Windriyati, M.Si, Aptselaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, ilmu dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Dr. Mufrod, M. Sc., Apt dan ibu Anita Dwi Puspitasari, S. Si., M. Pdyang bersedia memberikan waktu untuk menguji dan memberikan perbaikan untuk penyusunan skripsi ini.

4. Tim penelitian dispersi padat permukaan, Desi Melani, Uswatun Khasanah, dan Fathul Fata Minjar dan yang telah membantu dan bekerja sama selama penelitian dan penyusunan skripsi.
5. Sahabat-sahabatku Dhea, Rani, Erma, Ferlin, Ria, Mbak Feby, Mbak Moike, Mbak Esa, dan Mega yang terus memberikan semangat pada pembuatan skripsi.
6. Teman-teman dari Featouring dan Fakultas Farmasi UNWAHAS angkatan 2014 yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu di sini atas bantuan dan selalu menyemangati selama proses pengerjaan skripsi.
7. Semua staff Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim yang telah membantu selama penelitian.
8. Semua staff Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro Semarang yang telah membantu selama penelitian.
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Semarang, Agustus 2018



Penulis

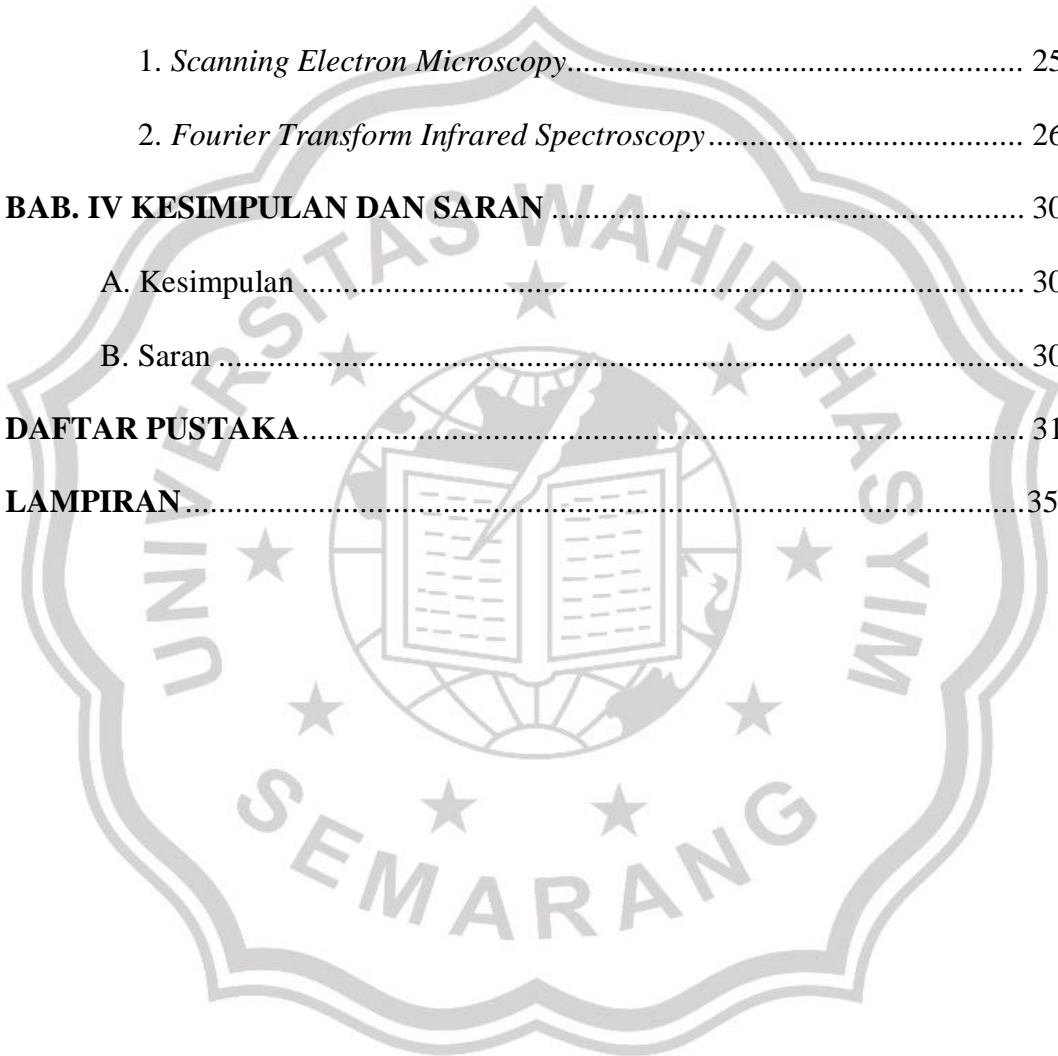
## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
SURAT PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
INTISARI .....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	2
C. Tujuan Penelitian .....	2
D. Manfaat Penelitian .....	3
E. Tinjauan Pustaka .....	3
1. Atorvastatin Kalsium .....	3
2. Crospovidon .....	4
3. Dispersi Padat Permukaan .....	5
4. Disolusi .....	6



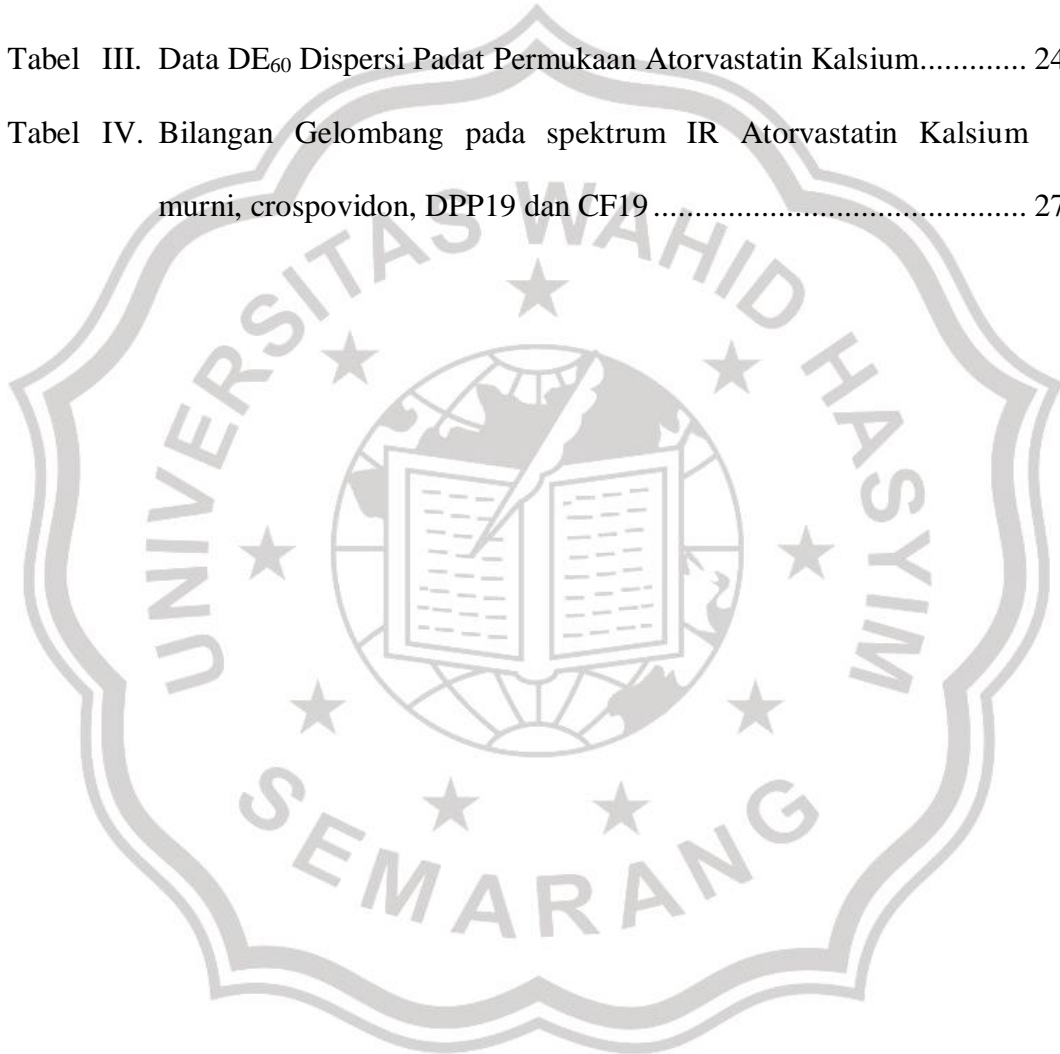
5. Spektrofotometri .....	9
6. <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> .....	10
7. <i>Scanning Electron Microscopy</i> .....	10
F. Landasan Teori.....	11
G. Hipotesis .....	12
<b>BAB II. METODE PENELITIAN</b> .....	13
A. Bahan dan Alat .....	13
1. Bahan.....	13
2. Alat.....	13
B. Jalannya Penelitian .....	13
1. Pembuatan dispersi padat permukaan atorvastatin kalsium .....	13
2. Rekristalisasi atorvastatin kalsium.....	14
3. Pembuatan campuran fisik 1:9 .....	14
4. Pembuatan larutan dapar fosfat pH 6,8.....	15
5. Pembuatan larutan stok atorvastatin kalsium.....	15
6. Penentuan panjang gelombang maksimal .....	15
7. Penentuan kurva baku atorvastatin kalsium.....	15
8. Uji perolehan kembali .....	16
9. Uji disolusi .....	16
10. Karakterisasi kristal atorvastatin kalsium dengan FTIR dan SEM. 17	
C. Analisis Data .....	18
D. Skema Jalannya Penelitian.....	18
<b>BAB III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b> .....	19

A. Panjang Gelombang Maksimal .....	19
B. Kurva Baku Atorvastatin Kalsium.....	20
C. Perolehan Kembali Dispersi Padat Permukaan Atorvastatin Kalium...	21
D. Disolusi Sistem Dispersi Padat Permukaan Atorvastatin Kalsium .....	22
E. Karakter Kristal Atorvastatin Kalsium.....	25
1. <i>Scanning Electron Microscopy</i> .....	25
2. <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> .....	26
<b>BAB. IV KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	30
A. Kesimpulan .....	30
B. Saran .....	30
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	31
<b>LAMPIRAN</b> .....	35



## DAFTAR TABEL

Tabel I. Hasil Absorbansi Seri Kadar Larutan Atorvastatin Kalsium .....	20
Tabel II. Data Perolehan Kembali Dispersi Padat Permukaan Atorvastatin Kalsium.....	24
Tabel III. Data DE <sub>60</sub> Dispersi Padat Permukaan Atorvastatin Kalsium.....	24
Tabel IV. Bilangan Gelombang pada spektrum IR Atorvastatin Kalsium murni, crospovidon, DPP19 dan CF19 .....	27

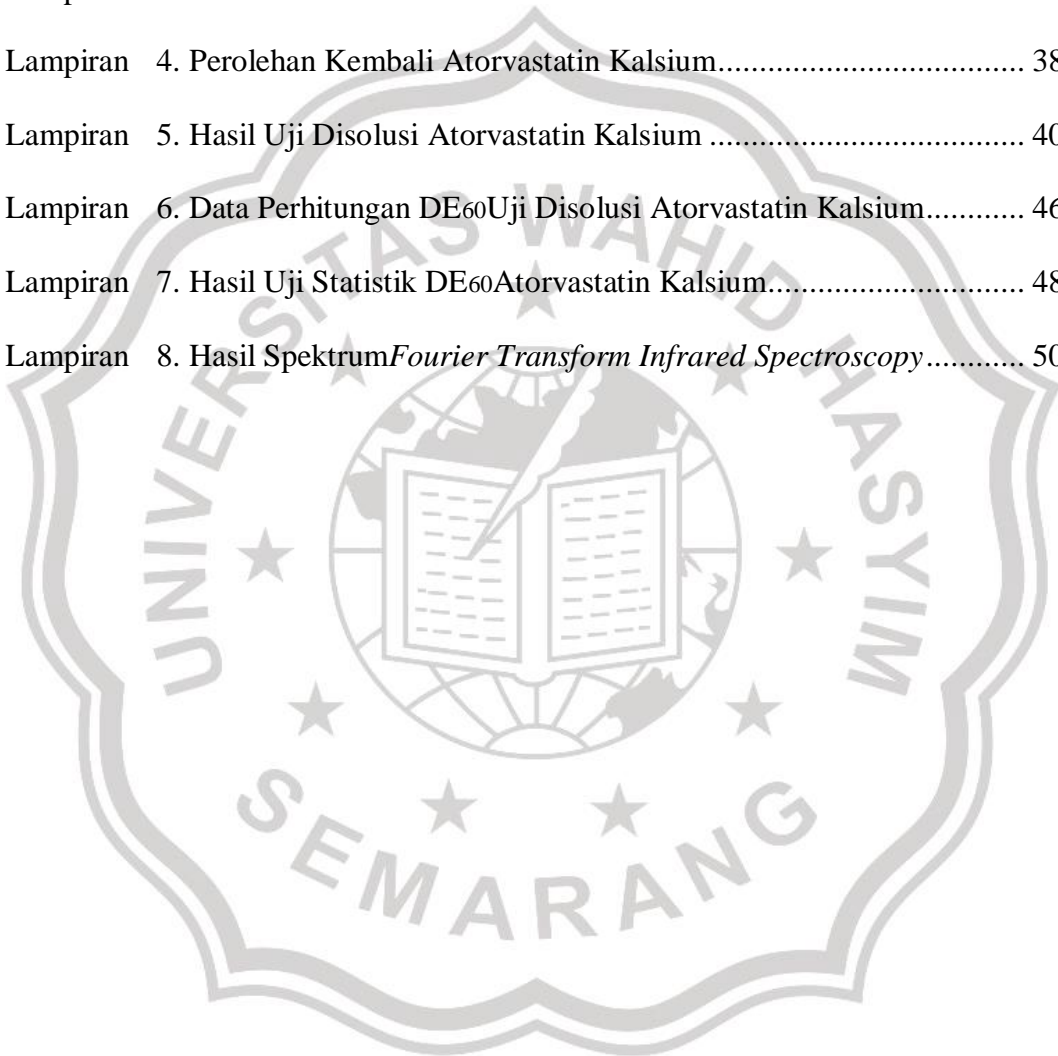


## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur kimia atorvastatin kalsium .....	4
Gambar2.	Struktur kimia crosopvidon .....	4
Gambar3.	Tahapan disintegrasi, deagregasi, dan disolusi obat .....	7
Gambar4.	Rumus perhitungan <i>dissolution efficiency</i> .....	9
Gambar 5.	Skema jalannya penelitian.....	18
Gambar6.	Hasil absorbansi panjang gelombang maksimal atorvatatin kalsium .....	19
Gambar7.	Grafik kurva baku atorvastatin kalsium .....	21
Gambar8.	Profil laju disolusi atorvatatin kalsium .....	23
Gambar 9.	Foto mikroskopik kristal atorvatatin kalsium dan DPP dengan crosopvidon .....	25
Gambar10.	Spektrum IR atorvastatin kalsium dan DPP dengan crosopvidon .	26

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Certificate of Analysis</i> Atorvastatin Kalsium.....	35
Lampiran 2.	Panjang Gelombang Maksimal Atorvastatin Kalsium .....	36
Lampiran 3.	Kurva Baku Atorvastatin Kalsium .....	37
Lampiran 4.	Perolehan Kembali Atorvastatin Kalsium.....	38
Lampiran 5.	Hasil Uji Disolusi Atorvastatin Kalsium .....	40
Lampiran 6.	Data Perhitungan DE <sub>60</sub> Uji Disolusi Atorvastatin Kalsium.....	46
Lampiran 7.	Hasil Uji Statistik DE <sub>60</sub> Atorvastatin Kalsium.....	48
Lampiran 8.	Hasil Spektrum <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> .....	50





## INTISARI

Atorvastatin kalsium (AK) merupakan antihiperlipidemia golongan statin. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*, atorvastatin termasuk dalam golongan obat kelas II yang memiliki kelarutan rendah, permeabilitas tinggi dan bioavailabilitas yang hanya mendekati 14%. Diperlukan upaya meningkatkan disolusinya melalui teknik dispersi padat permukaan. Crospovidon memiliki luas permukaan besar, berongga dan tidak larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh teknik dispersi padat permukaan dengan crospovidon terhadap disolusi dan karakteristik kristal atorvastatin kalsium.

Dispersi padat permukaan (DPP) atorvastatin kalsium-crospovidon dengan perbandingan 1:1, 1:4 dan 1:9 b/b dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan etanol 96%. Selanjutnya serbuk DPP diuji disolusi dalam dapar fosfat pH 6,8, dibandingkan dengan atorvastatin kalsium murni, atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi dan campuran fisik (CF) 1:9 b/b. Data hasil uji disolusi berupa  $DE_{60}$  dianalisis dengan menggunakan uji statistik parametrik yaitu *kruskal-wallis* dan *mann-whitney* dengan taraf kepercayaan 95%. Karakterisasi kristal dilakukan dengan menggunakan SEM dan FTIR.

Disolusi AK murni dengan AK rekristalisasi tidak terdapat perbedaan, namun pada semua sistem DPP terdapat peningkatan laju disolusi AK. Nilai  $DE_{60}$  tertinggi pada dispersi padat permukaan yaitu DPP19 sebesar 69,74% sedangkan untuk CF19 sebesar 52,50%. Hasil analisis SEM dan FTIR menunjukkan tidak ada perubahan morfologi partikel AK dalam DPP namun kemungkinan ada transformasi polimorf baik dalam DPP maupun CF.

**Kata kunci : Atorvastatin Kalsium, Crospovidon, Dispersi Padat Permukaan**

## ABSTRACT

Atorvastatin calcium is a statin class antihyperlipidemia. Based on Biopharmaceutical Classification System (BCS), atorvastatin included in class II that have low solubility, high permeability and oral bioavailability is only approaching 14%. The necessary efforts to improve the dissolution through a surface solid dispersion technique. Crospovidon have a large surface area, cavities and insoluble in water. This study aimed to determine the effect or influence of surface solid dispersion with crospovidon against dissolution and characteristics of atorvastatin calcium crystals.

Surface solid dispersion of atorvastatin calcium-crospovidon with ratios of 1: 1, 1: 4, and 1: 9 w/w were made by solvent evaporation using ethanol 96%. The surface solid dispersion powder was tested for dissolution compared to pure atorvastatin calcium, recrystallized atorvastatin calcium and physical mixture. The data  $DE_{60}$  were analyzed using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney with 95% confidence level. Crystal characterization was carried out using SEM and FTIR.

There is no difference between dissolution of pure atorvastatin calcium and recrystallized atorvastatin calcium, but in all comparisons of surface solid dispersion there is an increase in dissolution rate. The highest  $DE_{60}$  value in surface solid dispersion is DPP19 of 69.74% while for CF19 is 52.50%. The results of SEM and FTIR analysis showed that there were no changes in the morphology of atorvastatin calcium particles in surface solid dispersion but there was a possibility of polymorphic transformation of atorvastatin calcium in surface solid dispersion and physical mixture.

**Keywords : Atorvastatin Calcium, Crospovidon, Surface Solid Disperss**

