

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Atorvastatin kalsium merupakan antihiperlipidemia golongan statin. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*, atorvastatin termasuk dalam golongan obat kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan yang rendah dalam air (praktis tidak larut) menyebabkan laju disolusi rendah, dan merupakan faktor pembatas untuk laju penyerapan obat. Atorvastatin kalsium merupakan salah satu obat yang memiliki bentuk kristal yang banyak dengan kelarutan yang kurang baik dan bioavailabilitas hanya mendekati 14% serta memiliki polimorfisme bentuk hidrat dan anhidrat (Ayalon, 2005).

Ketersediaan hayati atorvastatin kalsium dipengaruhi oleh parameter seperti kelarutan, tingkat disolusi obat, permeabilitas saluran gastrointestinal, kecepatan pembersihan usus, dan metabolisme obat (Tarek, 2016). Berbagai pendekatan dapat dilakukan untuk meningkatkan disolusi suatu obat sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati. Secara umum pendekatan tersebut antara lain dengan mengecilkan ukuran partikel, melarutkan senyawa menjadi bentuk tak terionkan, pembentukan garam, menurunkan kristalinitas dan kompleksasi (Stelle, 2009).

Pembentukan dispersi padat permukaan dapat meningkatkan laju disolusi karena disposisi partikel obat pada permukaan pembawa menggunakan pelarut yang mudah menguap. Bahan aktif akan mengkristal dengan ukuran partikel lebih

kecil di permukaan pembawa. Glimepirid dapat ditingkatkan laju disolusinya dengan bahan pembawa crospovidon pada rasio 1:19 melalui sistem dispersi padat permukaan menggunakan metode penguapan pelarut (Shastri dkk., 2009). Selain itu peningkatan laju disolusi tolbutamid juga dapat dilakukan melalui sistem dispersi padat permukaan dengan bahan pembawa crospovidon pada rasio 1:1 dan 1:2 (Karthikeyan dkk., 2014). Berdasarkan penelitian tersebut maka dilakukan penelitian tentang pengaruh pembentukan dispersi padat permukaan dengan crospovidon terhadap disolusi atorvastatin kalsium.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dalam penelitian ini dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi?
2. Bagaimana karakter kristal atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan :

1. Mengetahui disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi.

2. Mengetahui karakter kristal kalsium atorvastatin dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon.

D. Manfaat Penelitian

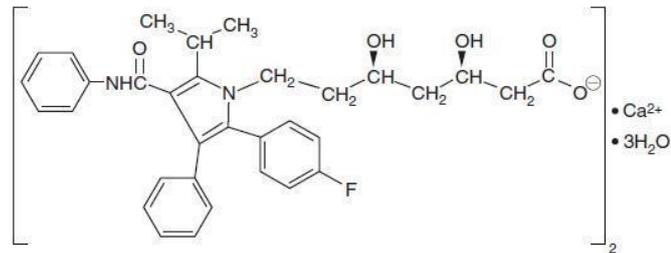
Melalui penelitian ini diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah terhadap peningkatan disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon.

E. Tinjauan Pustaka

1. Atorvastatin Kalsium

Atorvastatin kalsium adalah anti hiperlipidemia yang tidak larut dalam air, memiliki waktu paruh biologis 14 jam (Mahley dan Bersot, 2006). Inhibisi dari enzim HMG CoA-reduktase menyebabkan berkurangnya produksi mevalonat yang berperan sebagai komponen penting dalam jalur biosintesis kolesterol. Namun, mevalonat ini selain digunakan dalam biosintesis kolesterol, juga diperlukan dalam biosintesis ubiquinon atau koenzim Q10 (Tomlinson dan Mangione, 2005). Dosis atorvastatin kalsium adalah sebesar 10-80 mg (Rosenson, 2003).

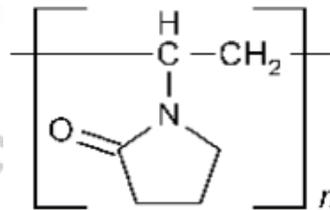
Atorvastatin kalsium termasuk dalam golongan BCS kelas II (Lau dkk., 2006). Atorvastatin kalsium memiliki waktu paruh pendek yaitu 1-2 jam dan permeabilitas usus yang baik. Rendahnya ketersediaan hayati obat (12%) karena kelarutannya dalam air yang rendah (0,1 mg / mL), sifat kristal, dan metabolisme *first-pass* hepatic (Lau dkk., 2016).



Gambar 1. Struktur kimia atorvastatin kalsium (USP, 2013)

2. Crospovidon

Crospovidon merupakan bahan tambahan yang banyak digunakan dalam bidang ilmu farmasi, terutama untuk memodifikasi sediaan yang mempunyai kelarutan dan disolusi yang buruk. Crospovidon digunakan sebagai pembawa dalam dispersi padat, granulasi, kapsul dan juga sebagai disintegran pada tablet karena sifatnya yang tidak larut dalam air namun dapat menyerap air dan mengembang dengan baik tanpa membentuk gel (Tripathy dkk., 2012).



Gambar 2. Struktur kimia crospovidon (Rowe, 2009)

Ada beberapa nama lain untuk crospovidon yaitu Cross-linked polivinilpirolidon, *polivinil polypyrrolidone*, *crospolidone*, *povidone* dan 1-vinyl-2-pyrrolidone⁴. Crospovidon sebagai superdisintegran tidak menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan dan digunakan pada jumlah yang rendah yaitu sebesar 2-

5% dalam bentuk sediaan padat (Tripathy dkk., 2012).

Crospovidon merupakan bahan tambahan yang memiliki kemampuan untuk menstabilkan obat yang bersifat amorf karena proses rekristalisasi obat terhambat dari obat yang memiliki tingkat pembekuan cepat. Crospovidon berbentuk amorf, berupa serbuk putih dengan luas permukaan besar, mempunyai berat molekul sekitar (111,1), memiliki *bulk density* sekitar 0,2-0,4 g/ml, praktis tidak ada rasa, bau, dan memiliki fluiditas yang baik, mengandung banyak rongga yang tidak meleleh pada pemanasan (Tripathy dkk., 2012).

Pemilihan pelarut memiliki peranan penting dalam interaksi crospovidon dengan obat. Crospovidon tidak hanya berinteraksi dengan obat akan tetapi juga berinteraksi dengan pelarut seperti metanol, etanol, kloroform, dan air. Hal ini dikarenakan gugus karbonil dari crospovidon mengambil bagian dalam interaksi dengan obat dan pelarut (Tripathy dkk., 2012).

3. Dispersi Padat Permukaan

Dispersi padat permukaan merupakan suatu pengembangan teknik baru dari dispersi padat. Dispersi padat permukaan (*surface solid dispersion*) adalah suatu teknik mendispersikan satu atau lebih bahan aktif ke dalam permukaan bahan pembawa yang tidak larut dalam air. Dispersi padat permukaan digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat yang tidak larut dalam air (Khatry dkk., 2013).

Disposisi obat dalam bentuk minuscular molekul obat mengalami proses mikronisasi atau pengecilan ukuran partikel yang tersebar pada permukaan dari bahan pembawa. Teknik disposisi obat pada bahan pembawa ini menggunakan

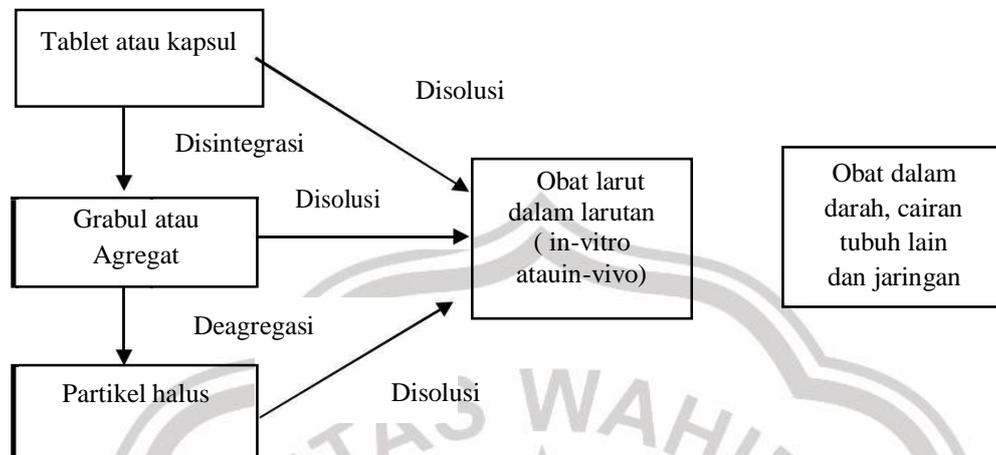
pelarut yang mudah menguap. Berkurangnya ukuran partikel maka dapat memperbesar luas permukaan sehingga meningkatkan disolusi obat tersebut. Selain dengan penurunan ukuran partikel, perubahan bentuk obat menjadi amorf juga dapat meningkatkan disolusi obat, karena bentuk amorf merupakan material yang dalam keadaan padat paling energik dari senyawa murni yang dapat meningkatkan disolusi secara cepat. Mekanisme pelepasan obat selama disolusi yaitu bahan pembawa yang tidak larut dan hanya obat yang melarut ke dalam media (Jain dkk., 2012).

Pembawa yang digunakan dalam teknik dispersi padat permukaan harus inert dan non-toksik, tidak larut air, bahan berpori dan bersifat hidrofilik (Lakshmi dkk., 2012). Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat permukaan diantaranya polimer yang termasuk superdisintegran seperti crospovidon, *crosscaramellose sodium* dan *sodium starch glycolate* (Vasconcelos dkk., 2007). Teknik dispersi padat permukaan telah digunakan untuk meningkatkan disolusi pada piroxicam (Serajuddin, 1999), glibenklamid (El Bary, 2011), glimepiride (Shastri dkk., 2009), ibuprofen (Corrigan dkk., 1985), olmesartan (El Bary dkk., 2014), telmisartan (Lakshmi dkk., 2012), itrakonazol (Chowdary dan Rao, 2000) dan tolbutamid (Karthikeyan dkk., 2014).

4. Disolusi

Disolusi adalah suatu proses yang menghasilkan larutan yang berasal dari zat solid. Disolusi memiliki tiga kategori yaitu teori film, teori pembaruan permukaan dan teori kecepatan solvasi terbatas. Laju disolusi adalah jumlah zat

aktif yang larut per satuan waktu dibawah kondisi yang di bakukan dari antar permukaan cairan, suhu, dan komposisi pelarut (Siregar, 2010).



Gambar 3. Tahapan disintegrasi, deagregasi, dan disolusi obat meninggalkan matriks granul atau tablet (Sinko, 2011)

Terdapat beberapa macam metode disolusi, yaitu:

a. Metode Basket

Metode basket terdiri atas keranjang silindrik yang ditahan oleh tangkai motor. Keranjang menahan cuplikan dan berputar dalam suatu labu bulat yang berisi media pelarutan. Keseluruhan labu tercelup dalam suatu bak yang bersuhu konstan 37°C. Kecepatan berputar dan posisi keranjang harus memenuhi rangkaian syarat khusus dalam USP yang terakhir beredar. Tersedia standar kalibrasi pelarut untuk meyakinkan bahwa syarat secara mekanik dan syarat operasi telah dipenuhi (Shargel dan Yu, 2005).

b. Metode Dayung

Metode dayung digunakan untuk sediaan tablet, kapsul, granul dan sediaan enterik. Dasar metode ini adalah perputaran batang dan daun pengaduk yaitu

dayung pada kecepatan dan jarak tertentu dari dasar tabung. Metode ini memungkinkan terjadinya perubahan pH dan dapat digunakan untuk percobaan yang lama. Alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan, seperti pada metode basket dipertahankan pada suhu 37°C. Posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam USP. Metode dayung sangat peka terhadap kemiringan dayung. Pada beberapa produk obat, kesejajaran dayung yang tidak tepat secara drastis dapat mempengaruhi hasil pelarutan. Standar kalibrasi pelarutan yang sama digunakan untuk memeriksa peralatan sebelum uji dilaksanakan (Shargel dan Yu, 2005).

c. Metode Disintegrasi yang dimodifikasi

Metode ini dasarnya memakai disintegrasi USP basket dan *rack* dan tidak terdapat cakram jika untuk uji pelarutan. Saringan keranjang diubah sehingga saat pelarutan partikel tidak jatuh melalui saringan (Shargel dan Yu, 2005).

d. Metode “*Rotating Bottle*”

Uji disolusi dengan metode ini digunakan untuk mengendalikan pelepasan butiran-butiran, dengan merubah media pelarutan yang digunakan seperti cairan lambung buatan atau cairan usus buatan (Shargel dan Yu, 2005).

e. Metode Disintegrasi yang dimodifikasi

Metode ini dasarnya memakai disintegrasi USP basket dan *rack* dan tidak terdapat cakram jika untuk uji pelarutan. Saringan keranjang diubah sehingga saat pelarutan partikel tidak jatuh melalui saringan (Shargel dan Yu, 2005).

f. Metode “*Rotating Bottle*”

Uji disolusi dengan metode ini digunakan untuk mengendalikan pelepasan

butiran-butiran, dengan merubah media pelarutan yang digunakan seperti cairan lambung buatan atau cairan usus buatan (Shargel dan Yu, 2005).

Untuk mengetahui kecepatan pelarutan suatu zat atau sediaan dapat dilakukan uji disolusi dengan berbagai parameter uji, salah satunya yaitu dengan metode *Dissolution Efficiency* (DE%). DE merupakan daerah di bawah kurva disolusi pada waktu t (diukur dengan menggunakan aturan trapesium) dan dinyatakan sebagai persentase dari area persegi panjang yang menggambarkan 100% pelarutan zat aktif dalam waktu yang sama dan dihitung menurut persamaan berikut Y adalah persen obat terlarut pada waktu t .

$$D.E. (\%) = \frac{\int_0^t Y \cdot dt}{Y_{100} \times t} 100$$

Gambar 4. Rumus perhitungan *dissolution efficiency* (Khan, 1975)

5. Spektrofotometri

Spektrofotometri adalah metode pengukuran suatu zat berdasarkan interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Spektrofotometri terbagi menjadi serapan ultraviolet, cahaya tampak, infra merah dan serapan atom. Daerah spektrum terdiri dari ultraviolet (190 nm–380 nm), daerah cahaya tampak (380 nm–780 nm), daerah infra merah dekat (780 nm–3000 nm), dan daerah infra merah (2,5 μ m–40 μ m atau 4000/cm–250/cm) (Depkes RI., 1995). Hubungan antara molekul pengabsorpsi dan tingkat absorpsi dirumuskan dengan hukum Lambert-Beer. Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas yang diteruskan oleh larutan zat penyerap berbanding lurus dengan tebal dan konsentrasi larutan (Day dan Underwood, 2002). Spektrofotometri UV membaca absorban antara 0,2 sampai 0,8, jika dibaca

sebagai transmitans antara 15% sampai 70% (Gandjar dan Rohman, 2011).

6. FTIR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

Spektroskopi FTIR (*Fourier Transform Infrared*) merupakan salah satu teknik analitik yang sangat baik dalam proses identifikasi struktur molekul suatu senyawa. Informasi struktur molekul dapat diperoleh secara tepat dan akurat (memiliki resolusi yang tinggi). Keuntungan yang lain dari metode ini adalah dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dalam berbagai fase (Harmita, 2006).

7. *Scanning Electron Microscopy (SEM)*

Scanning Electrone Microscopy (SEM) adalah suatu mikroskop elektron yang menggunakan sinar elektron fokus berenergi tinggi untuk menghasilkan gambar dari sampel dengan menciptakan berbagai sinyal pada permukaan sampel. Mikroskop elektron digunakan untuk mengkarakterisasi benda dengan ukuran antara 1 μ m-1nm. SEM dapat mengungkapkan tingkat detail dan kompleksitas yang tidak dapat diakses dengan menggunakan mikroskop cahaya. Selain itu, SEM memiliki kemampuan untuk memperbesar objek dari sekitar 10 kali hingga 300.000 kali dengan resolusi yang tinggi. Dibandingkan dengan mikroskop cahaya, resolusi tinggi dalam SEM adalah sekitar 10 nm sementara mikroskop cahaya dapat menghasilkan gambar dengan resolusi terbaik sekitar 200 nm (Nada, 2015).

Analisis menggunakan metode SEM mempunyai dua keuntungan dibandingkan dengan mikroskop optik (OM) yaitu resolusi dan pembesarannya lebih baik, serta kedalaman bidang yang sangat besar memberikan hasil gambar

yang diperoleh lebih bagus. Kedalaman bidang di OM ketika diperbesar 1.200 kali adalah 0,08 m, sedangkan di SEM pembesaran 10.000 kali, kedalaman bidangnya adalah 10 m (Elena dan Lucia, 2012).

SEM bekerja dengan menciptakan berkas elektron dengan energi tinggi yang dihasilkan oleh elektron gun. Berkas elektron akan dikendalikan oleh serangkaian lensa, ketika berkas elektron tiba ke permukaan spesimen akan terjadi interaksi antara elektron dan sampel sehingga beberapa sinyal akan dihasilkan kemudian detektor akan menghasilkan gambar SEM (Nada, 2015).

F. Landasan teori

Atorvastatin kalsium merupakan obat golongan statin yang digunakan untuk hiperlipidemia (Khan, 2011). Bioavailabilitas atorvastatin kalsium yang hanya mendekati 14% dan digunakan dalam pengobatan obesitas. Atorvastatin kalsium memiliki kelarutan yang praktis tidak larut dalam air suling, asetonitril, sedikit larut dalam etanol, dan bebas larut dalam metanol (McCrindle, 2003).

Dispersi padat permukaan adalah suatu teknik yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas dan laju disolusi obat yang sukar larut atau praktis tidak larut dalam air (Khatry dkk., 2013). Crospovidon termasuk superdisintegran yang mampu mengembang dan *wicking*. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terjadi peningkatan disolusi pada glimepirid dengan crospovidon pada rasio 1:19 (Shastri dkk., 2009), tolbutamid dengan crospovidon dengan rasio 1:1 dan 1:2 (Karthikeyan dkk., 2014), irbesartan pada rasio 1:10 (Ganapuram dkk., 2013).

G. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon lebih besar dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi.
2. Terjadi perubahan karakter kristal atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan crospovidon.

