

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Atorvastatin kalsium merupakan generasi kedua dari statin. Atorvastatin kalsium adalah inhibitor sintesis dari enzim mikrosomal 3-hidroksi-3methyl glutarylcoenzyme A (HMG-CoA) reduktase, enzim yang mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonate. Dengan demikian obat ini membatasi laju biosintesis kolesterol total dan saat ini digunakan dalam pengobatan hiperkolesterolemia (Kim dkk., 2008).

Atorvastatin kalsium tidak larut dalam larutan dengan pH kurang dari 4, sedikit larut dalam air suling dan dapar fosfat pH 7,4. Ketersediaan hayati mutlak dari kalsium atorvastatin dilaporkan 12% dan hanya 30% obatnya diserap pada pemberian oral (Kim dkk., 2008). Ketersediaan hayatinya dipengaruhi oleh parameter seperti kelarutan, tingkat disolusi obat, permeabilitas saluran gastrointestinal, kecepatan pembersihan usus, dan metabolisme obat (Tarek, 2016). Atorvastatin kalsium termasuk obat dalam BCS kelas II (Lau dkk., 2006). Obat yang termasuk dalam BCS kelas II memiliki daya serap yang tinggi tetapi laju disolusi rendah. Dalam disolusi obat secara in vivo tingkat penyerapan rendah kecuali dalam dosis yang sangat tinggi (Reddy dkk., 2011).

Secara umum, pendekatan yang dapat dilakukan untuk meningkatkan disolusi obat yang sukar larut dalam air antara lain pengurangan ukuran partikel,

pembentukan garam, polimorf dan pseudopolimorf, kompleksasi, solubilisasi menggunakan hidrotrop, penggunaan surfaktan, pembentukan *prodrugs* yang larut dan dispersi padat (Khatry dkk., 2013). Teknik yang telah digunakan untuk meningkatkan disolusi atorvastatin kalsium diantaranya yaitu teknik mikrokristalisasi (Gozali dkk., 2014), teknik modifikasi kristal (Gozali dkk., 2014), teknik dispersi padat (Gozali dkk., 2015), teknik co-grinding (Prabhu dan Patravale, 2016) dan teknik microemulsifying (Yeom, 2016). Belum ada laporan penggunaan teknik dispersi padat permukaan untuk meningkatkan disolusi atorvastatin kalsium.

Dispersi padat permukaan merupakan teknik deposisi pelarut yang mudah menguap untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat yang sukar larut atau praktis tidak larut dalam air (Aparna, 2011). Teknik dispersi padat permukaan telah banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan ketersediaan hayati obat yang larut dalam air atau tidak larut dalam air (Charumanee dkk., 2004). Pada teknik ini partikel obat diendapkan di permukaan pembawa inert yang menyebabkan penurunan ukuran partikel obat dan dengan demikian dapat meningkatkan disolusi. Pelepasan obat dari bahan pembawa tergantung pada kelarutan, ukuran partikel, porositas dan luas permukaan pembawa (Kiran dkk., 2009). Pemilihan pembawa dan metode merupakan faktor penting dalam mempengaruhi sifat obat yang diteliti dalam dispersi padat permukaan (Pinnamaneni, 2002). Teknik dispersi padat permukaan telah digunakan untuk meningkatkan disolusi pada piroxicam (Charumanee dkk., 2004), meloxicam (Chaturvedi dkk., 2017), glimepiride (Kiran dkk., 2009),

simvastatin (Rao dkk., 2010), glibenklamid (Elbary dkk., 2011), telmisartan (Patel dkk., 2012), dan olmesartan (Elbary dkk., 2014).

Bahan pembawa yang digunakan dalam dispersi padat permukaan adalah bahan-bahan yang lazim digunakan sebagai bahan penolong dalam pembuatan tablet. Avicel PH 102 atau selulosa mikrokristal termasuk golongan selulosa yang lazim digunakan sebagai pengisi (Medina dan Kumar, 2006). Penggunaan Avicel PH 102 sebagai pengisi lebih baik dari Avicel PH 101 karena memiliki ukuran partikel yang lebih besar, sehingga sifat alirnya lebih baik. Selain itu, Avicel PH 102 memiliki kompartibilitas yang sangat baik (Banker dkk., 1994). Avicel PH 102 memperlihatkan sifat sebagai disintegran yang sangat baik karena tidak larut dalam air dan juga bertindak dengan mekanisme *wickingaction* (Pharmpedia, 2005). Avicel PH 102 telah digunakan sebagai pembawa dalam dispersi padat permukaan terbukti mampu meningkatkan profil disolusi dari beberapa obat diantaranya dengan glibenklamid rasio 1:9 menunjukkan peningkatan  $DE_{60}$  dari 14,58% menjadi 55,12% (Elbary dkk., 2011). Dispersi padat permukaan dengan olmesartan rasio 1:9 juga terjadi peningkatan  $DE_{60}$  dari 15,69% menjadi 66,60% (Elbary dkk., 2014).

## **B. Perumusan Masalah**

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

1. Bagaimana disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102 dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi?

2. Bagaimana karakter kristal atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah

1. Mengetahui disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102 dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi
2. Mengetahui karakter kristal atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102.

### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah peningkatan disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102 untuk mendapatkan sediaan dengan disolusi yang lebih baik.

### **E. Tinjauan Pustaka**

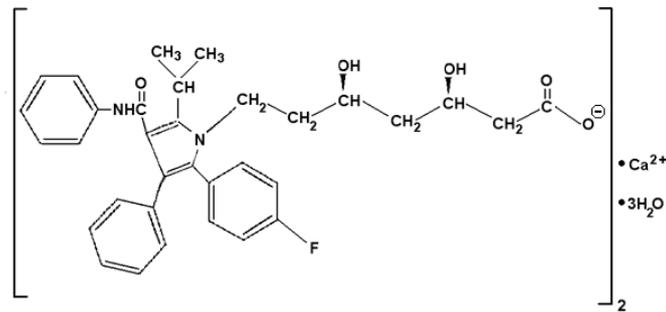
#### **1. Atorvastatin Kalsium**

Atorvastatin kalsium adalah (3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)- $\beta$ ,  $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenil-4-[(fenilamino) karbonil]-1H-pirol-1-asam heptanoat, garam kalsium trihidrat. Rumus empiris kalsium atorvastatin adalah  $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$  dan berat molekulnya adalah 1209,42. Atorvastatin kalsium adalah inhibitor enzim 3-hidroksi-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA). Enzim ini mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat dan mengatur laju biosintesis kolesterol. Atorvastatin kalsium adalah serbuk putih

yang tidak larut dalam larutan dengan pH kurang dari 4, sangat sedikit larut dalam air suling pH 7,4, buffer fosfat, sedikit larut dalam etanol dan mudah larut dalam metanol (FDA, 2006).

Atorvastatin kalsium adalah statin sintetis, agen penurunan kolesterol untuk pengobatan hiperkolesterolemia, yang dapat menghambat laju biosintesis kolesterol (Chadha dkk., 2012). Hati merupakan target aksi yang utama dari atorvastatin kalsium, selain itu juga sintesis kolesterol dan klirens LDL. Atorvastatin kalsium cepat diserap setelah pemberian oral, konsentrasi plasma maksimum terjadi dalam waktu 1 sampai 2 jam. Tingkat penyerapan meningkat sebanding dengan dosis atorvastatin kalsium. Bioavailabilitas atorvastatin (obat induk) adalah mutlak sekitar 14% dan hanya 30% obat yang diserap pada pemberian oral. Ketersediaan hayati yang rendah dikaitkan dengan presistemik klirens pada mukosa gastrointestinal dan metabolisme pertama di hepar. Makanan dapat menurunkan tingkat penyerapan obat sekitar 25%, seperti pada nilai C<sub>max</sub> dan AUC, pengurangan LDL-C juga terjadi saat atorvastatin kalsium diberikan dengan atau tanpa makanan. Konsentrasi plasma atorvastatin kalsium lebih rendah (kira-kira 30% untuk C<sub>max</sub> dan AUC) setelah pemberian obat pagi, dibandingkan dengan malam hari (FDA, 2006).

Atorvastatin kalsium termasuk dalam golongan BCS kelas II (Lau dkk., 2006). Memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,1 mg / ml (Kasim dkk., 2004). Atorvastatin kalsium memiliki bioavailabilitas sebesar 12 %, T<sub>1/2</sub> 14 jam, ekskresi renal < 5 %, protein binfing 98 %. Dosis atorvastatin kalsium adalah sebesar 10-80 mg (Rosenson, 2003).



Gambar 1. Struktur kimia atorvastatin kalsium  $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$  (USP, 2013).

## 2. Dispersi Padat Permukaan

Dispersi padat permukaan adalah suatu teknik untuk mendispersi satu atau lebih bahan aktif pada pembawa yang tidak larut air untuk meningkatkan bioavailabilitas dan laju disolusi (Aparna, 2011). Pembentukan dispersipadat permukaan adalah strategi yang digunakan untuk mengurangi aglomerasi obat dengan meningkatkan luas permukaannya (Lakshmi dkk., 2012).

Teknik dispersi padat permukaan telah diperkenalkan dengan keuntungan yang lebih dalam memperbaiki karakteristik obat yang memiliki kelarutan buruk. Teknik ini telah berhasil mengatasi beberapa hal yang menjadi keterbatasan dalam dispersi padat seperti pada teknik dan kesulitan dalam penanganan (Kiran dkk., 2009).

Teknik penguapan pelarut melibatkan deposisi dari obat pada permukaan pembawa dengan menggunakan pelarut volatil (Chowdary dan Rao, 2000). Deposisi obat tersebut menyebabkan pengurangan ukuran partikelnya, dengan demikian memberikan tingkat disolusi lebih cepat (Cassidy dan Rouchotas, 2000). Modifikasi permukaan pada dispersi padat permukaan menggunakan pembawa yang hidrofilik dapat mengubah karakter pelepasan bahan obat

hidrofobik (Pinnamaneni dkk., 2002). Pelepasan obat dari bahan pembawa tergantung pada sifat hidrofilik, ukuran partikel, porositas dan luas permukaan dari bahan pembawa. Semakin besar luas permukaan pembawa yang digunakan untuk adsorpsi obat, semakin baik tingkat pelepasannya (Francois dan Jones, 1978).

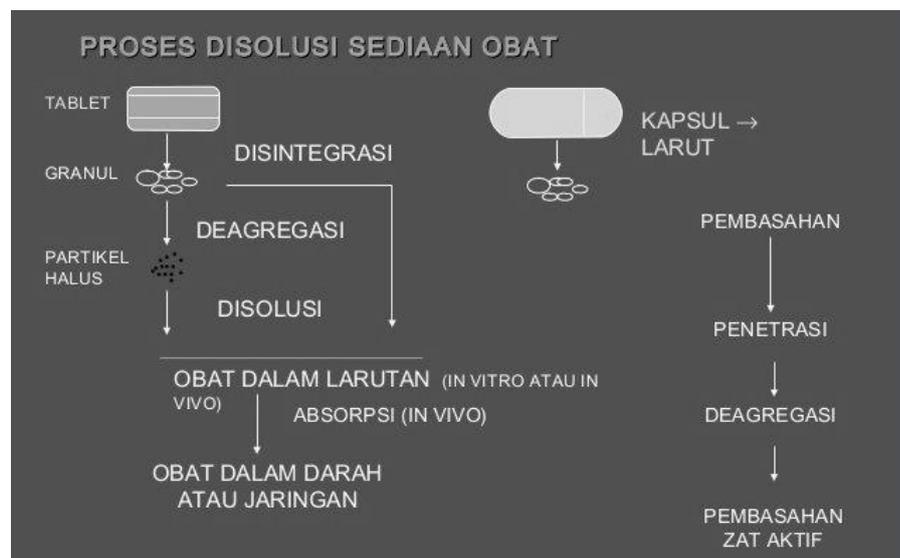
Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat permukaan umumnya tidak larut dalam air, bahan berpori dan hidrofilik (Kiran dkk., 2009). Avicel, Cab-o-sil, crospovidone dan pregelatinized starch sering digunakan dalam teknik dispersi padat permukaan sebagai bahan pembawa (Aparna, 2011). Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat permukaan harus inert dan non-toksik, tidak larut air, bahan berpori dan bersifat hidrofilik (Lakshmi dkk., 2012). Pemilihan bahan pembawa dan metode pembuatan merupakan faktor penting dalam pembuatan dispersi padat permukaan karena dapat mempengaruhi sifat-sifat obat (Khatry dkk., 2013).

Teknik dispersi padat permukaan telah digunakan untuk meningkatkan disolusi ibuprofen (Corrigan dkk., 1985), piroxicam (Serajuddin, 1999), meloxicam, glimepiride (Kiran dkk., 2009), simvastatin (Rao dkk., 2010), glibenklamid (Elbary dkk., 2011), telmisartan (Patel dkk., 2012) dan olmesartan (ElBary dkk., 2014).

### **3. Disolusi**

Disolusi adalah suatu proses yang menghasilkan larutan yang berasal dari zat solid. Sediaan tablet akan berubah menjadi granul dan pecah menjadi partikel yang lebih halus dan terdisolusi ke dalam larutan (Martin dkk., 1993). Pelepasan

zat aktif dari suatu produk obat sangat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia zat aktif dan bentuk sediaan. Ketersediaan zat aktif biasanya ditetapkan oleh kecepatan pelepasan zat aktif dari bentuk sediaannya. Pelepasan zat aktif dari bentuk sediaan biasanya ditentukan oleh kecepatan melarutnya dalam media sekelilingnya (Syarif, 2007).



**Gambar 2. Tahap – tahap disintegrasi, deagregasi dan disolusi obat (Martin dkk.,1993)**

Disolusi terdiri dari beberapa metode 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.

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.

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.

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.

e. Metode Pelarutan dengan Aliran

Media pelarutan dalam metode ini dapat diperbaharui serta volume yang besar dapat digunakan dengan menyesuaikan peralatan untuk kerjanya. Kondisi sink dalam metode ini dapat dipertahankan.

f. Metode Pelarutan “*Intrinsik*”

Metode ini yaitu melarutkan serbuk obat dengan mempertahankan luas permukaan, dinyatakan dalam  $\text{mg}/\text{cm}^2$  menit. Pelarutan intrinsik berhubungan dengan produk obat ataupun bahan obat yang diuji pelarutannya tanpa bahan tambahan yang dapat mempengaruhi hasil.

g. Metode Peristaltik

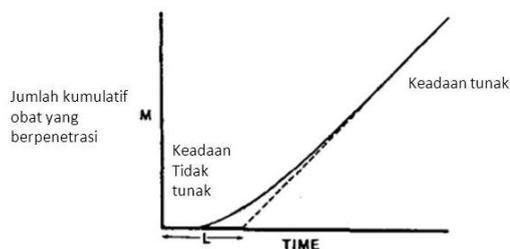
Metode ini dibuat seperti kondisi hidrodinamik pada saluran cerna dalam alat pelarutan *in vitro*, bekerja dengan aksi peristaltik yaitu media dipompa dan melewati suatu sediaan obat (Shargel dan Yu, 2005).

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 dimana  $Y$  adalah persen obat terlarut pada waktu  $t$ .

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

**Gambar 3. Rumus perhitungan *dissolution efficiency* (Khan, 1975).**

Kurva hubungan persen (%) zat terlarut dengan waktu (kurva disolusi) pada sediaan kapsul, dapat dilihat pada gambar 4.



**Gambar 4. Kurva hubungan persen (%) zat terlarut dengan waktu (kurva disolusi) pada sediaan kapsul (Khan, 1975).**

Gambar di atas menunjukkan bahwa pada sediaan kapsul membutuhkan waktu untuk proses hancurnya cangkang kapsul, selanjutnya zat aktif dalam kapsul mulai terlepas dan terdisolusi.

#### **4. Spektrofotometri UV**

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  $\mu\text{m}$  – 40  $\mu\text{m}$  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).

## 5. *Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopi*

Spekstroskopi FTIR yaitu metode yang dilengkapi dengan transformasi fourier untuk analisa hasil spektrumnya. Metode spektroskopi yang digunakan adalah metode abspsi, yaitu metode spektroskopi yang didasarkan atas perbedaan penyerapan radiasi inframerah (Chatwal, 1985). FTIR merupakan salah satu teknik analitik yang sangat baik dalam proses identifikasi struktur molekul suatu senyawa. Spektrofotometer inframerah pada umumnya digunakan untuk menentukan gugus fungsi suatu senyawa organik dan mengetahui informasi stuktur suatu senyawa organik dengan membandingkan daerah sidik jarinya (Dachriyanus, 2004). Keuntungan dari FTIR ialah informasi struktur molekul dapat diperoleh secara tepat dan akurat (memiliki resolusi yang tinggi) dan dapat digunakan mengidentifikasi sampel dengan berbagai fase (Harmita, 2006).

Pengukuran pada spektrum inframerah dilakukan pada daerah cahaya inframerah tengah (*mid-infrared*) yaitu pada panjang gelombang 2.5 - 50  $\mu\text{m}$  atau bilangan gelombang 4000 - 200  $\text{cm}^{-1}$ . Energi yang dihasilkan oleh radiasi ini akan menyebabkan vibrasi atau getaran pada molekul. Pita absorpsi inframerah sangat khas dan spesifik untuk setiap tipe ikatan kimia atau gugus fungsi. Metoda ini sangat berguna untuk mengidentifikasi senyawa organik dan organometalik. Sebagai sumber cahaya yang umum digunakan adalah lampu tungsten, Narnst glowers, atau glowbars. Dispersi spektrofotometer inframerah menggunakan monokromator, yang berfungsi untuk menyeleksi panjang gelombang (Dachriyanus, 2004). Berikut daerah serapan yang khas dapat digunakan untuk interpretasi awal dari spektrum inframerah terlihat pada tabel I.

Tabel I. Daftar bilangan gelombang dari berbagai jenis ikatan (Filed, 2007).

Gugus fungsi	Struktur	Bilangan gelombang $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensitas
Amina		3300-3500	
Alkin terminal		3300	Kuat
Imina		1480-1690	
Enol eter		1600-1660	Kuat
Alkena		1640-1680	Lemah – sedang
Kelompok nitrogen		1500-1650 1250-1400	Sedang
Sulfoxida		1010-1070	Kuat
Sulfona		1300-1350	Kuat
Sulfonamida dan Sulfonat ester		1140-1180	Kuat
		1300-1370	Kuat
Alkohol		1000-1260	Kuat
Eter		1085-1150	Kuat
Alkil fluorid		1000-1400	Kuat
Alkil klorida		580-780	Kuat
Alkil bromida		560-800	Kuat
Alkil iodida		500-600	Kuat

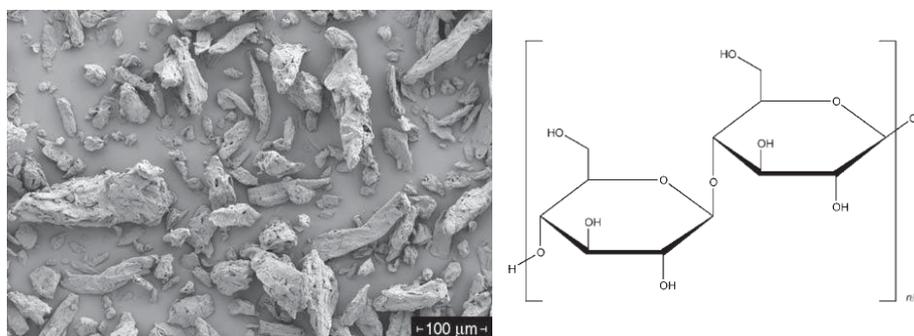
## 6. Scanning Electrone Microscopy (SEM)

SEM merupakan metode kinerja tinggi yang digunakan untuk mengetahui morfologi suatu bahan. Keuntungan dari metode ini yaitu persiapan sampel yang akan diuji lebih mudah, berbagai informasi tercapai, mempunyai resolusi yang tinggi, besar dan pembesarannya terus menerus. 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 memiliki resolusi yang lebih tinggi daripada cahaya. Cahaya hanya mampu mencapai 200 nm sedangkan elektron bisa mencapai resolusi sampai 0,1-0,2 nm.

## 7. Avicel PH 102

Avicel PH 102 yang memiliki sinonim *Microcrystalline Cellulose* merupakan adsorben, suspending agen, diluen tablet dan kapsul dan disintegran tablet. Avicel PH 102 memiliki ukuran partikel sebesar 20-200  $\mu\text{m}$ , flowability 1.420-1.460  $\text{g}/\text{cm}^3$ , titik leleh 260-270°C, luas permukaan 1.21-1.30  $\text{m}^2/\text{g}$ . Kelarutan Sedikit larut dalam larutan 5% b/v natrium hidroksida; praktis tidak larut dalam air, asam encer, dan pelarut organik (Rowe dkk., 2009).



Gambar 5. NIR Spektra dan struktur kimia Avicel PH 102 (Rowe dkk., 2009).

## F. Landasan Teori

Atorvastatin kalsium adalah agen antihiperlipidemia golongan statin yang memiliki bentuk kristal banyak dan kelarutan yang kurang baik, dengan bioavailabilitas hanya mendekati 14% (McCrindle, 2003). Bioavailabilitas yang kecil dapat disebabkan obat tersebut mempunyai laju disolusi yang rendah.

Suatu obat yang memiliki laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi (Shargel dan Yu, 2005). Obat yang mempunyai kelarutan yang buruk dalam air menunjukkan penyerapan yang tidak dapat diprediksi, karena bioavailabilitas mereka tergantung disolusi obat tersebut pada saluran gastrointestinal (Goldberg, 1965).

Karakteristik disolusi obat yang buruk dapat ditingkatkan dengan beberapa metode (Hoerter, 1997). Berbagai teknik untuk meningkatkan laju disolusi senyawa obat telah banyak dilakukan. Beberapa diantaranya yaitu dengan pembuatan dispersi padat, pembentukan *prodrugs*, kompleks inklusi obat dengan pembawa dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat (Chiou dan Riegelman, 1971).

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). Dispersi padat permukaan mendeposisikan obat pada permukaan pembawa dengan pelarut volatile (Chowdary dan Rao, 2000). Teknik dispersi padat permukaan telah digunakan untuk meningkatkan disolusi pada ibuprofen (Corrigan dkk., 1985), piroxicam (Serajuddin, 1999), meloxicam, glimepiride (Kiran dkk., 2009), simvastatin (Rao dkk., 2010), glibenklamid (Elbary dkk., 2011), telmisartan (Patel dkk., 2012), dan olmesartan (Elbary dkk., 2014).

Berdasarkan penelitian tersebut maka dilakukan penelitian tentang pengaruh pembentukan dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102 terhadap atorvastatin kalsium.

### **G. Hipotesis**

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102 lebih besar dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi.
2. Terjadi perubahan karakter kristal atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 102.

