

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Berdasarkan Biopharmaceutical Classification System (BCS), atorvastatin kalsium termasuk dalam golongan obat kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Yin dkk., 2009). Atorvastatin kalsium merupakan obat penurun lipid, yang memiliki bioavailabilitas sekitar 15% sehingga efek farmakologis pada pasien kurang tercapai (Shamssuddin dkk., 2016). Berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas atorvastatin kalsium antara lain dengan teknik liquisolid (Gubbi dan Jarag, 2010), dispersi padat (Shamssuddin dkk., 2016), mikroemulsi (Sharma dkk., 2016), mikronisasi (Gowramma dkk., 2015) dan ko-kristalisasi (Wicaksono dkk., 2017).

Dispersi padat permukaan mampu meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat-obat yang sangat sukar larut atau praktis tidak larut dalam air (Khatry dkk., 2013). Metode ini lebih mudah dalam penanganan karena menggunakan pembawa yang tidak larut dalam air dan bersifat hidrofilik, sehingga zat aktif dapat diendapkan pada permukaan pembawa (Chaturvedi dkk., 2017). Teknik dispersi padat permukaan telah digunakan untuk meningkatkan disolusi pada valsartan (Garg dkk., 2012), olmesartan (El Bary dkk., 2014), telmisartan (Laksmi dkk., 2012) dan piroxicam (Charumanee dkk., 2004). Pemilihan bahan pembawa dan metode yang tepat merupakan faktor yang mempengaruhi keberhasilan dalam pembentukan dispersi padat permukaan. Bahan pembawa yang dapat digunakan adalah bahan lazim digunakan untuk

pembuatan tablet seperti *crosspovidone*, *sodium starch glycolate*, *crosscarmellose sodium* (Khatry dkk., 2013), Avicel, Cab-o-sil, dan pregelatinized starch (Aparna, 2011). Avicel PH 101 mempunyai luas permukaan yang besar sehingga bisa digunakan sebagai pembawa dalam dispersi padat permukaan dan terbukti dapat meningkatkan disolusi obat gliclazide dibandingkan dengan gliclazide murni (Pamudji dkk., 2014).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat permukaan dengan pembawa Avicel PH 101 terhadap disolusi atorvastatin kalsium.

### **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101 dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi?
2. Bagaimana karakter kristal atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101 dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi.
2. Mengetahui karakter kristal atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101.

#### D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat diharapkan menjadi bukti ilmiah terhadap peningkatan disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan pembawa Avicel PH 101.

#### E. Tinjauan Pustaka

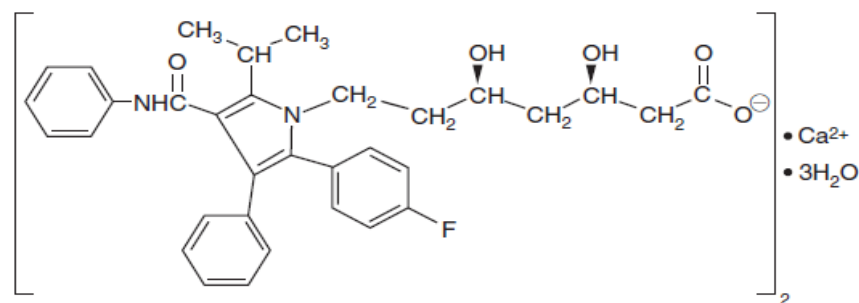
##### 1. Atorvastatin Kalsium

Atorvastatin kalsium memiliki nama (3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy heptanoic acid, dengan rumus molekul  $C_{33}H_{35}FN_2O_5$  adalah obat sintetik agen penurun lipid yang diberikan secara oral untuk menurunkan kolesterol total, *low density lipoprotein* dan trigliserida (Wicaksono dkk., 2017). Berdasarkan Biopharmaceutical Classification System (BCS), Atorvastatin kalsium termasuk dalam golongan obat kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Yin dkk., 2009).

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 methanol (USP, 2013). Mekanisme Atorvastatin kalsium yaitu sebagai inhibitor kompetitif HMG-CoA reduktase yang selektif dengan mencegah konversi HMG-CoA ke mevalonate.

Atorvastatin kalsium memiliki waktu paruh 14 jam dan permeabilitas usus yang baik. Atorvastatin kalsium sangat rentan terhadap panas, kelembaban,

lingkungan pH rendah dan cahaya (Wankhede dkk., 2010). Atorvastatin kalsium dengan cepat diserap setelah pemberian peroral, dengan waktu konsentrasi puncak 1-2 jam namun demikian bioavailabilitas peroralnya rendah yaitu hanya sekitar 12%. Hal itu dikarenakan kelarutannya yang rendah (0,1 mg / mL), sifat kristal, dan metabolisme hepatic (Kadu dkk., 2011).



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

## 2. Dispersi Padat Permukaan

Dispersi padat permukaan merupakan suatu teknik/metode digunakan untuk mengurangi aglomerasi partikel obat dengan meningkatkan luas permukaannya yang dapat membantu meningkatkan tingkat disolusi (Essa, 2015). Teknik dispersi padat permukaan menggunakan matriks bahan pembawa yang tidak larut air, namun secara alami bersifat hidrofilik, porous, dan mempunyai luas permukaan sangat besar. Teknik ini dapat meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati obat yang tidak larut dalam air karena disposisi partikel obat pada permukaan pembawa menggunakan pelarut yang mudah menguap. Disposisi ini akan mengecilkan ukuran partikel sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi obat. Modifikasi permukaan dalam dispersi padat permukaan yang

menggunakan pembawa hidrofilik dapat mengubah profil disolusi obat yang tidak larut air (Khatry dkk., 2013).

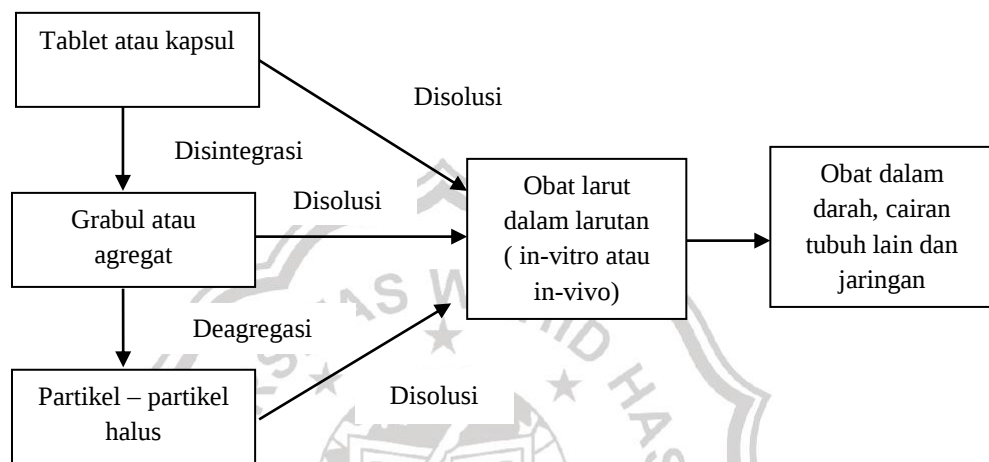
Teknik dispersi padat permukaan telah diperkenalkan dengan keuntungan yang lebih dalam memperbaiki karakteristik obat yang memiliki kelarutan buruk. Teknik ini telah berhasil mengatasi beberapa hal yang menjadi keterbatasan dalam dispersi padat seperti pada teknik dan kesulitan dalam penanganan (Kiran dkk., 2009). Pelepasan obat dari pembawa tergantung pada sifat hidrofilik, ukuran partikel, porositas dan luas permukaan pembawa tersebut. Semakin luas permukaan pembawa maka semakin baik tingkat pelepasannya (Khatry dkk., 2013).

Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat permukaan diantaranya adalah polimer yang termasuk superdisintegran crospovidon (PVP), crosscarmellose sodium dan sodium starch glycolate (Lalitha dan Laksmi, 2011). Teknik dispersi padat permukaan telah digunakan untuk meningkatkan disolusi pada piroxicam (Serajuddin, 1999), glimepiride (Kiran dkk., 2009), carvedilol (Essa, 2015), olmesartan (El Bary dkk., 2014), itrakonazol (Chowdary dan Rao, 2014) dan simvastatin (Rao dkk., 2010).

### **3. Disolusi**

Disolusi adalah suatu jenis khusus dari suatu reaksi heterogen yang menghasilkan transfer massa karena adanya pelepasan dan pemindahan menyeluruh ke pelarut dari permukaan padat (Amir, 2007).

Sediaan tablet yang tidak dilapisi polimer akan berubah menjadi granul dan pecah menjadi partikel yang lebih halus dan terdisolusi ke dalam larutan (Martin dkk., 1993). Pengujian disolusi digunakan untuk meramalkan kinerja in vivo obat, sangat penting bahwa pengujian harus meniru kondisi in vivo semaksimal mungkin.



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

Uji disolusi dapat dilakukan dengan berbagai 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.

#### 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

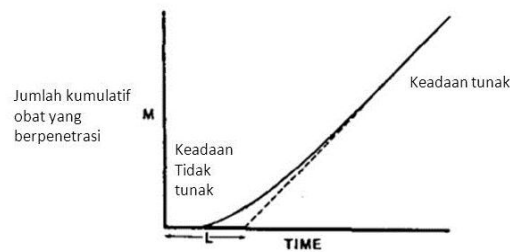
Metode ini dibuat seperti kondisi hidrodinamik pada saluran cerna dalam alat pelarutan in vitro, bekerja dengan aksi peristaltik yaitu media dipompa dan melewati suatu sediaan obat (Shargel dan Yu, 2005).

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  $Y$  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**

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. FTIR

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 (Harmita, 2006).

**Tabel I. Daftar Bilangan Gelombang dari Berbagai Ikatan**

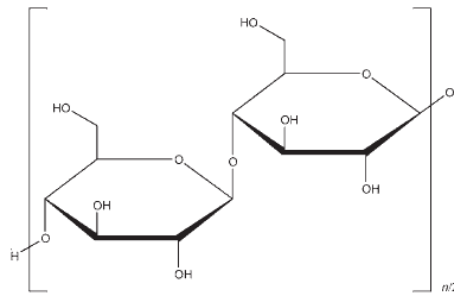
| Gugus Fungsi                  | Struktur                                            | Bilangan Gelombang $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Intensitas      |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| Amina                         | $\text{>N-H}$                                       | 3300-3500                                     |                 |
| Alkuna                        | $\text{>C-H}$                                       | 3300                                          | Kuat            |
| Imina                         | $\text{>C=N}$                                       | 1480-1690                                     |                 |
| Enol eter                     | $\text{C=C-O-R}$                                    | 1600-1660                                     | Kuat            |
| Alkena                        | $\text{R}_1\text{C}=\text{C}(\text{R}_2)\text{R}_3$ | 1640-1680                                     | Lemah ke sedang |
| Kelompok nitrogen             | $\text{N}^+\text{O}^-$                              | 1500-1650                                     | Sedang          |
| Sulfoksida                    | $\text{>S=O}$                                       | 1250-1400                                     |                 |
| Sulfon                        | $\text{>S=O}$                                       | 1010-1070                                     | Kuat            |
| Sulfonamid dan Ester sulfonat | $\text{O=S=O}$                                      | 1300-1350                                     | Kuat            |
| Alkohol                       | $\text{>C-OH}$                                      | 1140-1180<br>1300-1370                        | Kuat<br>Kuat    |
| Eter                          | $\text{>C-OR}$                                      | 1000-1260                                     | Kuat            |
| Alkil fluorida                | $\text{>C-F}$                                       | 1085-1150                                     | Kuat            |
| Alkil klorida                 | $\text{>C-Cl}$                                      | 1000-1400                                     | Kuat            |
| Alkil bromida                 | $\text{>C-Br}$                                      | 580-780                                       | Kuat            |
| Alkil iodida                  | $\text{>C-I}$                                       | 560-800                                       | Kuat            |
|                               |                                                     | 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 dari pada cahaya. Cahaya hanya mampu mencapai 200 nm sedangkan elektron bisa mencapai resolusi sampai 0,1-0,2 nm.

## 7. **Avicel PH 101**

Avicel PH 101 atau selulosa adalah suatu bahan tambahan yang digunakan sebagai adsorben, *suspending agent*, pengikat tablet dan kapsul serta disintegran tablet. Avicel dibedakan menjadi beberapa jenis berdasarkan PH yaitu Avicel PH-101, Avicel PH-102, Avicel PH-103, Avicel PH-105, Avicel PH-112, Avicel PH-113, Avicel PH-200, Avicel PH-301 dan Avicel PH-302. Avicel memiliki bentuk berupa kristal, berwarna putih, berbau khas dan tidak berasa. Avicel PH 101 diketahui mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang sangat baik (Rowe dkk., 2009). Avicel PH 101 mempunyai ukuran partikel yang kecil yaitu 50  $\mu\text{m}$  dengan porositas yang tinggi dan luas area permukaan besar. Semakin besar luas permukaan pembawa maka pelepasannya akan semakin baik (Hindi, 2017).



**Gambar 5. Struktur kimia selulosa (Rowe dkk., 2009).**

### **F. Landasan Teori**

Atorvastatin kalsium merupakan obat penurun lipid yang sukar larut dalam air dan mempunyai permeabilitas yang tinggi. Untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitasnya digunakan metode dispersi padat permukaan. Teknik dispersi padat permukaan mampu meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati obat yang tidak larut dalam air karena obat terdeposit pada permukaan pembawa yang tidak larut air namun bersifat hidrofilik dengan luas permukaan yang tinggi (Khatry dkk., 2013). Teknik dispersi padat permukaan telah digunakan untuk meningkatkan disolusi pada carvedilol (Essa, 2015), olmesartan (El Bary dkk., 2014), itraconazol (Chowdary dan Rao, 2014) dan simvastatin (Rao dkk., 2010).

Avicel PH 101 memiliki ukuran partikel 50  $\mu\text{m}$  dengan porositas yang tinggi dan luas area permukaan besar. Semakin besar luas permukaan pembawa maka pelepasannya akan baik, sehingga dapat digunakan sebagai pembawa dalam teknik dispersi padat permukaan. Pembentukan dispersi padat permukaan gliclazide dengan Avicel PH 101 sebagai pembawa dapat meningkatkan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan obat murni (Pamudji dkk., 2014).

### **G. Hipotesis**

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Disolusi atorvastatin kalsium dalam sistem dispersi padat permukaan dengan Avicel PH 101 lebih besar dibandingkan atorvastatin kalsium murni dan atorvastatin kalsium hasil rekristalisasi.
2. Terjadi perubahan karakter partikel atorvastatin kalsium dalam dispersi padat permukaan maupun campuran fisik.

