

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Atorvastatin-Ca merupakan obat yang digunakan untuk terapi hiperkolesterolemia dan termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) II yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Atorvastatin-Ca memiliki bentuk polimorfisme yang dapat berpengaruh pada kelarutan serta bioavailabilitasnya dalam darah (Ahjel dan Dumitru, 2009). Statin bekerja dengan menghambat 3-hidroksi-3-metil glutalil-koenzim A (HMGCoA) reduktase. Atorvastatin mampu menurunkan serum LDL sebesar 50% (Punitha dan Kumar, 2011).

Atorvastatin-Ca dapat ditingkatkan disolusinya dengan menambahkan *alkalinizing agent* saat proses pembuatan tablet dengan metode kempa langsung (Ahjel dan Dumitru, 2009). Usaha untuk meningkatkan bioavailabilitas dari atorvastatin-Ca juga dapat dilakukan dengan sistem dispersi padat (Panghal dkk., 2013) serta dalam bentuk nanokristal (Louis, 2016).

Peningkatan disolusi obat pada sistem *liquisolid* adalah dengan meningkatkan luas permukaan obat, meningkatkan kelarutan obat dalam air, serta meningkatkan pembasahan pada serbuk (Sanjay dkk., 2013). Teknik *liquisolid* telah terbukti dapat meningkatkan disolusi berbagai macam zat aktif, diantaranya yaitu tablet *liquisolid* glibenklamid yang diformulasi dengan menggunakan pembawa laktosa dan pelarut PEG 400 menghasilkan peningkatan laju disolusi, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan tablet dan waktu hancur tablet

(Prabowo, 2016). Ketoprofen yang diformulasi dengan teknik *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 200 dan pembawa berupa campuran selulosa mikrokristal dan bahan penyalut Aerosil 200 menunjukkan bahwa kelarutan obat ketoprofen dalam air meningkat dan meningkatkan laju disolusi (Vittal dkk., 2015). Laju disolusi Atorvastatin-Ca yang diformulasi dengan teknik *liquisolid* dengan pembawa Avicel PH 102 dan pelarut propilen glikol serta bahan penyalut Aerosil 200 lebih cepat terdisolusi dibandingkan tablet atorvastatin-Ca di pasaran serta mampu meningkatkan bioavailabilitas atorvastatin di dalam darah (Gubbi dan Jarag, 2010).

Berdasarkan penelitian tersebut maka dilakukan penelitian tentang karakterisasi tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca dengan pembawa Avicel PH 101 dan pelarut PEG 400.

### **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana karakteristik tablet atorvastatin-Ca yang dibuat dengan sistem *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 400 dan pembawa Avicel PH 101?
2. Bagaimana disolusi atorvastatin-Ca dari tablet yang dibuat dengan sistem *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 400 dan pembawa Avicel PH 101?
3. Bagaimanakah karakteristik kristal atorvastatin-Ca dalam tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca?

### C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakteristik tablet atorvastatin-Ca yang dibuat dengan sistem *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 400 dan pembawa avicel PH 101.
2. Mengetahui disolusi atorvastatin-Ca dari tablet yang dibuat dengan sistem *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 400 dan pembawa Avicel PH 101.
3. Mengetahui karakteristik kristal atorvastatin-Ca dalam sistem *liquisolid*.

### D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat diharapkan menjadi bukti ilmiah perubahan kristal atorvastatin-Ca akibat formulasi. Sifat fisik dan disolusi tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca dengan PEG 400 sebagai pelarut non volatil, Avicel PH 101 sebagai pembawa dan silika sebagai bahan penyalut dan dijadikan landasan pengembangan formula tablet atorvastatin-Ca.

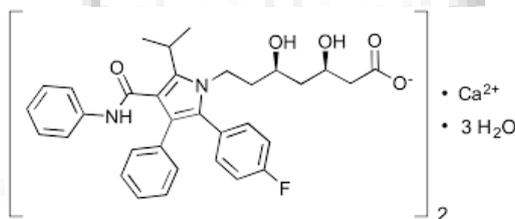
### E. Tinjauan Pustaka

#### 1. Atorvastatin-Ca

Atorvastatin, sebagai agen penurun lipid sintetis, merupakan penghambat 3-hidroksi-3-metil-glutaryl-koenzim A (HMG-CoA) reduktase yang mengkatalisis konversi HMG-Co A menjadi mevalonate, yang membatasi dalam biosintesis kolesterol. Atorvastatin saat ini digunakan sebagai garam kalsium untuk pengobatan hiperkolesterolemia. Atorvastatin calcium (R- (R \*, R \*)] - 2-(4-fluorophenyl) -β, γ-dihydroxy-5- (1-methylethyl) -3-phenyl-4 - [(phenylamino) karbonil] - Asam 1H-pirolid-1-heptanoat, garam hemi-kalsium)

(Ahjel dan Dumitru, 2009). Atorvastatin-Ca paling poten di antara semua statin yang ada dalam hal menurunkan *low density lipoprotein* (LDL) dan kadar kolesterol total serta mampu menurunkan serum LDL sebesar 50% (Punitha dan Kumar, 2011). Mekanisme kerja atorvastatin adalah inhibitor kompetitif selektif HMG-CoA reduktase dan biasanya digunakan sebagai garam kalsium atorvastatin (Mukharya dkk., 2012).

Atorvastatin berbentuk serbuk kristal berwarna putih tidak larut dalam larutan berair pH 4 dan di bawahnya; sangat sedikit larut dalam air dan sedikit larut pada pH 7,4 buffer fosfat dan asetonitril, sedikit larut dalam etanol dan mudah larut dalam metanol. Permeabilitas usus Atorvastatin tinggi pada pH usus fisiologis (6 - 6,5) (Mukharya dkk., 2012). Rumus empiris Atorvastatin-Ca adalah  $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca^{2+} \cdot 3H_2O$  serta mempunyai berat molekul 1209.42 (USP, 2013).



**Gambar 1. Struktur kimia Atorvastatin-Ca (USP, 2013)**

Atorvastatin-Ca cepat diserap setelah pemberian secara per oral dengan konsentrasi plasma maksimum yang dicapai dalam 1-2 jam. Ketersediaan Atorvastatin-Ca dalam cairan hayati sebesar 12% dengan jumlah fraksi terabsorbsinya sebesar 30% pada dosis 10mg. Ketersediaan obat dalam cairan hayati yang rendah karena obat mengalami *first-pass metabolism* di hati. Atorvastatin-Ca dieliminasi utama dalam empedu setelah mengalami metabolisme di hepar ataupun

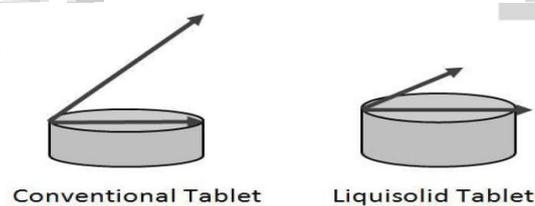
ekstrahepatik. Sebanyak lebih dari 98% atorvastatin-Ca dalam bentuk berikatan dengan protein plasma, sehingga hanya kurang dari 2% ditemukan dalam urin. Volume distribusi dari Atorvastatin-Ca adalah 381 L serta mempunyai *half time* 14 jam, namun *half time* aktivitas inhibitor HMG-CoA adalah 20-30 jam karena metabolit aktif berumur lebih lama (FDA, 2006).

## 2. Tablet *Liquisolid*

Tablet *liquisolid* merupakan tablet yang dibuat dengan cara menambahkan pembawa pada suspensi yang mengandung zat aktif. Tablet *liquisolid* berfungsi untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat-obat yang sukar larut dalam air dengan melarutkannya pada pelarut non volatil. Mekanisme peningkatan kelarutan obat pada sistem *liquisolid* adalah dengan meningkatkan luas permukaan obat, meningkatkan kelarutan obat dalam air, serta meningkatkan pembasahan pada serbuk (Sanjay dkk., 2013).

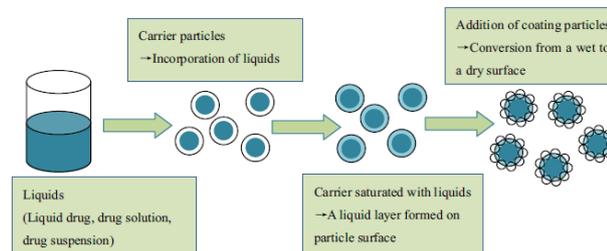
Mekanisme utama dalam peningkatan pelepasan obat adalah pelarut yang digunakan. Peningkatan kelarutan obat dalam air terjadi karena adanya pelarut non volatil yang bertindak sebagai kosolven (Hadisoewignyo, 2012). Kosolven akan mempengaruhi polaritas obat yang dapat ditunjukkan dengan tetapan dielektriknya. Kosolven yang memiliki ketetapan dielektrik rendah akan menurunkan tetapan dielektrik obat yang tidak larut air setelah pencampuran. Suatu pelarut mempunyai tetapan dielektrik semakin rendah maka akan semakin besar kelarutan obat didalamnya karena obat bersifat tidak larut dalam air (UNC, 1996).

Proses pembasahan pada tablet *liquisolid* menggunakan pelarut non volatil dapat bertindak sebagai surfaktan sehingga pembasahan dari partikel-partikel obat liquisolid dapat meningkat. Pelarut non volatil yang digunakan dalam pembasahan partikel obat akan menurunkan tegangan permukaan antara medium disolusi dan permukaan tablet. Pembasahan dalam liquisolid dapat dilihat dari sudut kontak yang kecil. Sudut kontak yang kecil berarti pembasahan meningkat (Kulkarni dkk., 2010).



**Gambar 2. Mekanisme pembasahan serbuk pada sistem liquisolid (Sanjay dkk., 2013)**

Campuran obat dengan pelarut non volatil yang membentuk suspensi akan berada dalam keadaan dispersi kasar. Hal tersebut menyebabkan luas permukaan obat menjadi besar sehingga mempengaruhi pelepasan obat menjadi meningkat dan berpengaruh dalam absorpsi obat dalam tubuh menjadi maksimal (Hadisoewignyo, 2012).



**Gambar 3. Sistem liquisolid (Mei dkk., 2017)**

Suatu pendekatan matematika dapat digunakan untuk formulasi liquisolid yang dinyatakan oleh Spireas. Model matematika ini digunakan untuk menghitung

jumlah bahan tambahan (pelarut, pembawa, serta bahan penyalut) sehingga memiliki kemampuan mengalir serta kompresibilitas yang baik (Mei dkk., 2017).

Rasio antara liquid solid medication (W) dengan bahan pembawa (Q) dikenal dengan *liquid factor* (Lf) dinyatakan dalam persamaan

$$Lf = \frac{W}{Q} \dots\dots\dots (1)$$

Nilai R merupakan rasio antara jumlah bahan pembawa (Q) dengan jumlah bahan penyalut (q) dinyatakan dalam persamaan

$$R = \frac{Q}{q} \dots\dots\dots (2)$$

Hubungan antara *liquid factor* (Lf) dengan R dinyatakan dalam persamaan 3 dan 4

$$Lf = \phi + \phi (1/R) \dots\dots\dots (3)$$

$$Lf = \Psi + \phi (1/R) \dots\dots\dots (4)$$

Nilai  $\phi$  dan  $\phi$  menyatakan retensi atau kemampuan menyerap bahan pembawa untuk menyerap pelarut non volatil yang digunakan sehingga tetap memiliki kemampuan mengalir dengan baik. Nilai  $\Psi$  dan  $\phi$  menyatakan retensi atau kemampuan menyerap bahan pembawa untuk menyerap pelarut non volatil yang digunakan sehingga memiliki kompresibilitas yang baik yang ditandai dengan kekerasan tablet yang mencukupi dan tanpa adanya cairan yang keluar saat pencetakan tablet (Spireas, 2002). Nilai Lf berbanding terbalik dengan kekerasan tablet. Meningkatnya nilai Lf menyebabkan menurunnya kekerasan tablet. Hal ini karena kenaikan Lf berhubungan dengan semakin banyak jumlah

bahan penyalut yang digunakan selama pembuatan yang menyebabkan rendahnya tingkat kekerasan tablet (Gajdziok dan Vranikova, 2013).

Pelarut yang digunakan dalam liquisolid merupakan pelarut yang termasuk golongan pelarut organik yang inert, memiliki titik didih yang tinggi dan kompatibel dengan bahan obat yang dilarutkan. Pelarut non volatil yang digunakan adalah polietilen glikol dengan berat molekul rendah yaitu PEG 200, PEG 400, PEG 600, polisorbatum, gliserin dan propilenglikol (Sanjay dkk., 2013). Pelarut non volatil yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG 400.

Pembawa yang ditambahkan harus mampu mengeringkan pelarut non volatil yang telah dicampur bahan obat. Pembawa yang sering digunakan adalah Avicel PH 102, Avicel PH 200, laktosa (Sanjay dkk., 2013). Pembawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah Avicel PH 101.

Bahan penyalut adalah bahan yang digunakan untuk membantu penyerapan pelarut non volatil dan dapat memberikan tampilan serbuk kering yang siap dicetak. Bahan penyalut harus mampu memberikan sifat alir yang baik ketika serbuk akan dicetak, contohnya Aerosil 200 dan silika M5 (Sanjay dkk., 2013). Bahan penyalut yang digunakan dalam penelitian ini adalah silika.

Keuntungan tablet liquisolid antara lain adalah untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang sukar larut atau praktis tidak larut dalam air. Teknik liquisolid dapat meningkatkan availabilitas yang tinggi pada pemberian oral, meningkatkan disolusi obat dalam bentuk molekuler yang telah terlarut dalam pelarut non volatil, mengoptimalkan sediaan tablet *rapid-release* secara *in-vitro*

dan *in-vivo*, dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dalam pengembangan sediaan tablet lepas lambat (Gajdziok dan Vranikova.,2013).

Serbuk yang mengandung pelarut serta pembawa diuji alirannya sebelum dapat dikompresi, antara lain:

a. Kecepatan alir

Metode penentuan untuk mendeteksi sifat aliran adalah kecepatan alir.

Serbuk yang mudah mengalir dapat berpengaruh pada keseragaman bobot saat proses pengempaan tablet. Kecepatan alir ditentukan oleh dua hal :

- 1) Waktu alir yaitu waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat tertentu untuk mengalir melalui lubang corong.
- 2) Jumlah zat yang mengalir dalam suatu waktu tertentu (Voigt, 1984).

b. Sudut Diam

Sudut diam adalah sudut maksimum yang terbentuk pada permukaan serbuk dengan permukaan horizontal pada waktu berputar. Bila sudut diam lebih kecil atau sama dengan  $30^\circ$  menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan  $40^\circ$  maka daya alirnya kurang baik (Banker dan Anderson, 1986). Hubungan antara sudut diam dengan aliran serbuk terlihat pada tabel berikut ini:

**Tabel I. Hubungan Antara Sudut Diam dengan Aliran Serbuk (Aulton, 1988)**

Sudut Diam (derajat)	Tipe Aliran
<25	Sangat baik
25 – 30	Baik
30 – 40	Sedang
>40	Sangat buruk

### c. Kompresibilitas

Indeks kompresibilitas adalah ukuran suatu serbuk atau granul untuk dimampatkan. Indeks kompresibilitas mempunyai hubungan dengan interaksi antarpartikel. Kompresibilitas mempengaruhi sifat alir serbuk atau granul. Serbuk atau granul yang mengalir bebas umumnya kurang terjadi interaksi antarpartikel, begitu juga sebaliknya (Aulton, 1988). Hubungan antara aliran serbuk dan presentase kompresibilitas terlihat pada tabel II:

**Tabel II. Hubungan antara Aliran Serbuk dan % Kompresibilitas (Aulton, 1988)**

% Kompresibilitas	Tipe Aliran
5 – 15	Sangat baik
12 – 16	Baik
18 – 21	Cukup baik
23 – 35	Buruk
35 – 38	Sangat buruk
> 40	Amat sangat buruk

Jika serbuk liquisolid memenuhi aliran yang baik, maka dapat dikempa menjadi tablet sebagaimana tablet pada umumnya, dan harus diuji :

#### a. Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan pada besar kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap bobot rata-rata tablet yang masih diperbolehkan untuk syarat yang telah ditentukan oleh Farmakope Indonesia (Depkes RI, 1979). Penyimpangan bobot tablet menurut Farmakope Indonesia dapat dilihat pada tabel III :

Tabel III. Penyimpangan Bobot Tablet (Depkes RI, 1979)

Bobot rata – rata	Penyimpangan bobot rata – rata (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg sampai dengan 150 mg	10	20
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	15	10

b. Kekerasan

Kekerasan tablet merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti kerusakan dan keretakan tablet selama pengemasan, penyimpanan dan transportasi (Voigt,1984). Kekerasan tablet yang memenuhi syarat yaitu 4-8 Kg (Ansel dkk., 2011).

c. Kerapuhan

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban pengujian mekanik. Kerapuhan dinyatakan dalam persen yang mengacu pada massa tablet awal sebelum pengujian dilakukan. Kerapuhan tablet diukur dengan menggunakan *friability tester*. Nilai kerapuhan yang baik tidak melebihi 0.8% (Voigt, 1984).

d. Waktu Hancur

Zat aktif dapat secara utuh diserap pada sistem pencernaan, maka tablet harus hancur dan melepaskan bahan obat ke cairan tubuh. Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk menjadi partikel-partikel kecil. Tablet biasanya diformulasikan dengan bahan tambahan yang menyebabkan tablet hancur didalam air atau cairan lambung (Soekemi,

1987). Tablet harus hancur dalam waktu 15 menit, namun bervariasi sekitar 2 menit (Ansel dkk., 2011).

### **3. Disolusi**

Disolusi merupakan fase kedua setelah liberasi (pelepasan) yang dilanjutkan dengan fase absorpsi (penyerapan). Disolusi adalah suatu proses yang menghasilkan larutan yang berasal dari zat solid. Dalam sistem biologis, disolusi obat adalah atribut penting sebelum penyerapan sistemik. Uji disolusi harus mencerminkan perbedaan signifikan dalam bioavailabilitas yang timbul dari perbedaan disolusi dan perbedaan faktor formulasi seperti polimer, luas permukaan partikel, karakteristik fisik dan kimia dari obat (Hörter dan Dressman, 2001).

Metode keranjang merupakan salah satu metode dari uji disolusi yang terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Wadah disolusi dianjurkan berbentuk silinder dengan dasar setengah bola, tinggi 160 mm hingga 175 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm dan kapasitas nominal 1000 ml. Pada bagian atas wadah dapat digunakan suatu tutup yang pas untuk mencegah penguapan. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang

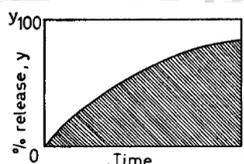
berarti. Batas kecepatan yang memungkinkan untuk memilih kecepatan dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4% (Depkes RI, 1995).

Metode uji disolusi yang lain adalah metode dayung terdiri atas suatu dayung yang dilapisi khusus, yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertikal ke suatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang terkendali. Tablet atau kapsul diletakkan dalam labu pelarutan yang beralas bulat yang juga berfungsi untuk memperkecil turbulensi dari media pelarutan. Alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan, seperti pada metode basket dipertahankan suhu pada  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$  C. Posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam Farmakope Indonesia. 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 (Depkes RI, 1995).

Disolusi efisiensi (DE) adalah perbandingan luas di bawah kurva disolusi dengan luas segi empat 100% zat aktif larut dalam medium pada saat tertentu. Khan dan Rhodes pada tahun 1975 memperkenalkan gagasan tentang disolusi efisiensi. Disolusi Efisiensi (DE) diperoleh dari daerah di bawah kurva disolusi obat (AUC) sampai t menit dalam kaitannya dengan 100 % nilai label produk. Persamaan rumus yang digunakan adalah

$$\text{Disolusi Efisiensi (D.E.)} = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100\%$$

Disolusi efisiensi dapat memiliki berbagai nilai tergantung pada waktu interval yang dipilih dan sebaiknya lebih besar dari  $t_{90}$  dari formulasi untuk memastikan bahwa sebagian besar pola disolusi diperhitungkan, walaupun tidak selalu sesuai dengan obat yang dilepaskan secara perlahan, oleh karena itu waktu konstan interval harus dipilih untuk perbandingan. Misalnya indeks  $DE_{30}$  akan berhubungan dengan disolusi obat dari formulasi tertentu setelah 30 menit dan hanya dapat dibandingkan dengan formulasi  $DE_{30}$  lainnya (Khan dan Rhodes, 1975).



Gambar 4. Disolusi obat dari tablet (Khan dan Rhodes, 1975)

#### 4. Spektrofotometri

Spektrofotometri sesuai dengan namanya adalah alat yang terdiri dari spektrometer dan fotometer. Spektrofotometer menghasilkan sinar dari spectrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau diabsorpsi (Gandjar dan Rohman, 2007).

Prinsip kerja spektrofotometer yaitu berdasarkan penyerapan cahaya atau energi radiasi oleh suatu larutan. Jumlah cahaya atau energi radiasi yang diserap memungkinkan pengukuran jumlah zat penyerap dalam larutan secara kuantitatif. Suatu sumber cahaya dipancarkan melalui monokromator. Monokromator menguraikan sinar yang masuk dari sumber cahaya tersebut menjadi pita-pita panjang gelombang yang diinginkan untuk pengukuran suatu zat tertentu. Cahaya atau energi radiasi diteruskan dan diserap oleh suatu larutan yang akan diperiksa di

dalam kuvet. Jumlah cahaya yang diserap oleh larutan akan menghasilkan sinyal elektrik pada detector. Sinyal elektrik yang dihasilkan sebanding dengan cahaya yang diserap oleh larutan tersebut. Besarnya sinyal elektrik yang dialirkan ke pencatat dapat dilihat sebagai angka (Pecsok dkk., 1976).

Metode spektrofotometri UV dan sinar tampak berdasarkan pada hukum Lambert-Beer. Hukum tersebut menyatakan bahwa jumlah radiasi cahaya tampak, ultraviolet dan cahaya-cahaya lain yang diserap atau ditransmisikan oleh suatu larutan merupakan suatu fungsi eksponen dari konsentrasi zat dan tebal larutan. Hukum ini secara sederhana dapat dinyatakan dalam rumus berikut:

$$T = \frac{I_t}{I_0} \quad \text{atau} \quad \%T = \frac{I_t}{I_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$A = -\log T = -\log \frac{I_t}{I_0} \quad \dots\dots\dots (2)$$

$I_0$  merupakan intensitas cahaya datang dan  $I_t$  adalah intensitas cahaya setelah melewati sampel. Rumus yang diturunkan dari Hukum Beer dapat ditulis sebagai

$$A = a.b.c \quad \text{atau} \quad A = \epsilon.b.c$$

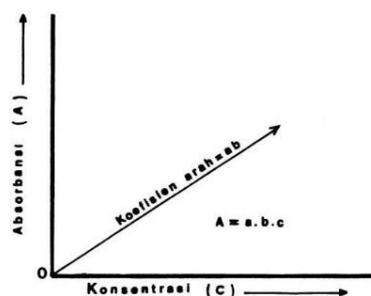
A = absorbansi

b / l = tebal larutan (tebal kuvet diperhitungkan juga umumnya 1 cm)

c = konsentrasi larutan yang diukur

$\epsilon$  = tetapan absorptivitas molar (jika konsentrasi larutan yang diukur dalam molar)

a = tetapan absorptivitas (jika konsentrasi larutan yang diukur dalam ppm). (Pecsok dkk., 1976)



Gambar 5. Kurva hubungan absorbansi dengan konsentrasi larutan (Pecsok dkk., 1976)

## 5. *X-Ray Diffraction (XRD)*

*X-Ray Diffraction (XRD)* merupakan pengujian bentuk kristal yang digunakan untuk memperoleh informasi struktur kristal. Difraksi sinar-X didasarkan pada interferensi konstruktif dari sinar-X monokromatik dan sampel kristal. Sinar-X ini dihasilkan oleh tabung sinar katoda, disaring untuk menghasilkan radiasi monokromatik, dipertajam, dan diarahkan ke sampel. Interaksi antara sinar dengan sampel menghasilkan interferensi konstruktif dan sinar terdifraksi ketika kondisi memenuhi hukum Bragg:

$$n\lambda = 2d\sin\theta$$

Dimana  $n$  adalah bilangan bulat,  $\lambda$  adalah panjang gelombang sinar-X,  $d$  adalah jarak antar planar yang menghasilkan difraksi, dan  $\theta$  adalah sudut difraksi. Hukum ini menghubungkan panjang gelombang radiasi elektromagnetik ke sudut difraksi dan jarak kisi dalam sampel kristal. Sinar X yang terdifraksi ini kemudian terdeteksi, diproses dan dihitung. Dengan memindai sampel melalui berbagai sudut dengan range sudut  $2\theta$  (Bunaciu dkk., 2015).

## 6. *Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectrometry*

Spektroskopi inframerah memeriksa getaran molekul. Kelompok fungsional dapat dikaitkan dengan karakteristik serapan pita inframerah yang sesuai dengan getaran mendasar dari kelompok fungsional (Colthup dkk., 1975; Griffith dan de Haseth 1986). Untuk molekul non linier dengan atom  $N$ , ada gerakan vibrasi  $3N-6$  dari atom molekul, atau getaran fundamental  $3N-6$  atau mode normal. Mode normal getaran inframerah aktif jika ada perubahan dalam momen dipol molekul

selama jalannya getaran. Dengan demikian getaran simetris biasanya tidak terdeteksi dalam inframerah. Khususnya ketika sebuah molekul memiliki pusat simetri, semua getaran yang simetris terhadap pusatnya tidak aktif terhadap inframerah. Sebaliknya, getaran asimetris dari semua molekul terdeteksi. (Berthomieu dan Hienerwadel, 2009).

## **7. Monografi Bahan**

### **a. Polietilen Glikol 400 (PEG 400)**

Polietilen glikol merupakan cairan kental jernih, tidak berwarna, bau khas lemah, higroskopis. PEG 400 larut dalam air, etanol (95%), aseton, glikol lain dan hidrokarbon aromatik, praktis tidak larut dalam eter dan hidrokarbon alifatik. PEG 400 mempunyai bobot jenis 1.110- 1.140 (Depkes RI, 1979). PEG 400 merupakan pelarut non volatil yang digunakan dalam pembuatan tablet liquisolid (Kulkami dkk., 2010).

### **b. Avicel PH 101**

Avicel merupakan partikel terdepolimerisasi, putih, tidak berasa, tidak berbau, bentuk serbuk, Kristal tersusun atas partikel yang berpori. Dalam perdagangan tersedia dalam berbagai ukuran partikel dan mempunyai tingkat kelembaban yang berbeda sehingga berbeda dalam penggunaannya tergantung tingkat kelembabannya (Rowe dkk., 2006).

### **c. Silika**

Silika merupakan serbuk putih atau granul atau cairan coloid yang tidak berbau. Kelarutan silika praktis tidak larut dalam air, pelarut organik dan asam, kecuali asam hidrofluorat; larut dalam larutan panas alkali hidroksida.

Membentuk dispersi koloidal dalam air. Silika (Silikon dioksida) bersifat higroskopis, dapat menyerap air dalam jumlah besar tanpa menjadi cair. Ketika digunakan dalam suatu sistem larutan pada pH 0-7.5, koloid silikon dioksida dapat meningkatkan viskositas. Pada konsentrasi 2-10% berfungsi sebagai *thickening agent* (Rowe dkk., 2006).

d. *Sodium Starch Glycolate*

Sodium starch glycolate adalah garam dari *carboxymethylcellulose*, eter pati yang sangat halus, putih dan tidak berbau. Sodium starch glycolate digunakan dalam farmaseutikal oral sebagai bahan penghancur kapsul maupun tablet. Konsentrasi dalam formula antara 2-8% dengan konsentrasi optimal 4%. Sodium starch glycolate praktis tidak larut dalam air dan tidak dapat dicairkan pada pelarut organik. Sodium starch glycolate memiliki berat molekul 500.000 – 11.000.000, terdiri dari granul bulat atau lonjong dengan diameter 30-100  $\mu\text{m}$  (Kibbe, 2000).

a. **Landasan Teori**

Atorvastatin-Ca merupakan zat yang sukar larut dalam air dan termasuk dalam BCS II. Oleh karena itu, untuk meningkatkan disolusi Atorvastatin dalam cairan gastrointestinal, atorvastatin-Ca diformulasikan dengan teknik *liquisolid* yang memberikan keuntungan karena atorvastatin-Ca terdispersi dalam bentuk molekuler dalam pelarut non volatil sehingga mudah terdisolusi dalam cairan gastrointestinal dan memberikan bioavailabilitas yang maksimal.

Teknik *liquisolid* terbukti dapat meningkatkan disolusi berbagai obat seperti glibenklamid dengan pembawa laktosa dan pelarut PEG 400 (Prabowo, 2016), ketoprofen dengan pelarut PEG 200 dan pembawa berupa campuran selulosa mikrokristal dan bahan penyalut aerosil 200 (Vittal dkk., 2012). Atorvastatin-Ca yang diformulasikan dengan metode *liquisolid* menggunakan pelarut propilen glikol serta pembawa Avicel PH 102 menunjukkan kecepatan disolusi yang lebih baik dibandingkan tablet atorvastatin-Ca yang telah ada di pasaran (Gubbi dan Jarag, 2010). Pembuatan tablet *liquisolid* Atorvastatin-Ca dengan Avicel PH 101 sebagai pembawa dan pelarut PEG 400 diharapkan mampu meningkatkan disolusi atorvastatin-Ca dan memberikan efisiensi pengobatan hiperkolesterolemia.

#### **b. Hipotesis**

Tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca memenuhi kriteria tablet yang baik dan terjadi peningkatan disolusi serta karakterisasi kristal atorvastatin-Ca dari tablet *liquisolid*.