

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Hiperkolesteremia merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler yang menjadi penyebab kematian utama di dunia. Kondisi hiperkolesteremia dapat dikontrol dengan diet, olahraga dan obat penurun kadar lipid darah. Obat penurun kadar lipid darah antara lain golongan asam fibrat, resin, penghambat HMG CoA reduktase dan asam nikotinat (Dalimartha, 2009).

Atorvastatin-Ca adalah antihiperlipidemia oral golongan statin. Atorvastatin-Ca termasuk kelas 2 dari Sistem Klasifikasi Biofarmasetika (BCS) yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan memiliki permeabilitas yang tinggi (WHO, 2011). Atorvastatin-Ca memiliki bioavailabilitas sebesar 12 % (Gibson dkk., 1997), bioavailabilitas yang kecil dapat dijadikan indikasi bahwa obat tersebut mempunyai laju disolusi yang rendah. Suatu obat yang memiliki laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi (Shargel dkk., 2012).

Berbagai teknik telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat antara lain memperkecil ukuran partikel atau mikronisasi, mikrokapsulasi, penambahan kosolven, emulsi, *liquisolid*, kompleksasi dan dispersi padat (Vranikova, 2013). Teknik yang telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan Atorvastatin-Ca antara lain *co-grinding* (Prabhu dan Patravale, 2016), dispersi padat (Gozali dkk., 2015), induksi gelombang mikro (Maurya D, dkk., 2010), dan teknik *liquisolid* (Gubbi dan Jarag, 2010).

Teknik *liquisolid* merupakan teknik pembuatan tablet dengan cara mengubah suspensi zat aktif dalam pelarut non-volatil menjadi serbuk kering, bebas mengalir dan memiliki kompresibilitas yang baik. Zat aktif yang terlarut dalam pelarut non-volatil berada dalam bentuk molekuler, saat berada di cairan gastrointestinal maka obat akan terdisolusi lebih baik (Sanjay dkk., 2013). Tablet *liquisolid* memiliki komponen utama yaitu pelarut non-volatil untuk melarutkan obat dan pembawa sebagai penyerap pelarut tersebut (Sanjay dkk., 2013).

Teknik *liquisolid* telah terbukti dapat meningkatkan disolusi beberapa obat, antara lain gliburide yang diformulasikan secara *liquisolid* dengan menggunakan pelarut non-volatil PEG 400 dan laktosa sebagai pembawa dapat terdisolusi sampai 100 % dalam waktu 15 menit (Penta, 2014). Griseofulvin ditingkatkan laju disolusinya menggunakan teknik *liquisolid* dengan menggunakan pelarut non-volatil PEG 300 dan pembawa Aerosil dan Avicel sehingga dapat terdisolusi 95 % dalam waktu 5 menit (Hentzschel dkk., 2012). Ketoprofen diformulasikan dengan teknik *liquisolid* menggunakan Propilenglikol sebagai pelarut dan Avicel sebagai pembawa dapat terdisolusi 100% selama 20 menit (Vittal dkk., 2015). Laju disolusi atorvastatin-Ca yang diformulasikan dengan teknik *liquisolid* dengan menggunakan propilenglikol dan PEG 400 sebagai pelarut non-volatil dan Avicel PH 102 sebagai pembawa lebih cepat dibandingkan dengan tablet konvensional (Gubbi dan Jarag, 2010).

Berdasarkan penelitian tersebut maka dilakukan penelitian tentang pengaruh pelarut propilenglikol dan Avicel PH 101 sebagai pembawa terhadap karakteristik fisik dan disolusi tablet atorvastatin.

A. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana karakteristik dan disolusi tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca yang dibuat dengan pelarut propilenglikol dan pembawa Avicel PH 101 ?
2. Bagaimana karakteristik kristal atorvastatin-Ca dari tablet yang dibuat dengan sistem *liquisolid* dengan pelarut propilenglikol dan Avicel PH 101 sebagai pembawa?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pelarut propilenglikol dan Avicel PH 101 sebagai pembawa terhadap sifat fisik dan disolusi tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca.
2. Mengetahui karakteristik kristal atorvastatin-Ca dari tablet yang dibuat dengan sistem *liquisolid* dengan pelarut propilenglikol dan Avicel PH 101 sebagai pembawa.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat diharapkan menjadi bukti ilmiah terhadap sifat fisik dan disolusi tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca yang digunakan untuk pengembangan formula tablet atorvastatin-Ca.

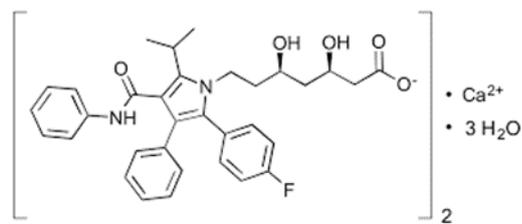
E. Tinjauan Pustaka

1. Atorvastatin-Ca

Atorvastatin kalsium adalah golongan statin yang digunakan sebagai antihiperlipidemia dan bekerja dengan menghambat kerja dari HMG-koenzim A (CoA) reduktase yang telah disetujui oleh Food and Drug Administration pada tahun 1996. Atorvastatin kalsium menghambat aksi HMG-CoA reduktase

sehingga dapat menurunkan sintesis kolesterol endogen dan terjadi penurunan sirkulasi kolesterol jenis *low-density lipoprotein*. Selain efeknya pada profil lipoprotein, atorvastatin-Ca mengurangi trigliserida ke tingkat yang lebih besar daripada inhibitor reduktase HMG-CoA lainnya (Chong dan Seeger, 1997).

Garam kalsium atorvastatin memiliki nama (3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid, dengan rumus molekul $(C_{33}H_{35}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ dan bobot molekul sebesar 1209,42. (USP, 2013).



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

Atorvastatin-Ca 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 (USP, 2013). Permeabilitas usus atorvastatin tinggi pada pH usus fisiologis (6 - 6,5) (Mukharya dkk., 2012).

Atorvastatin-Ca paling poten di antara semua statin yang ada dalam hal menurunkan *low density lipoprotein* (LDL) dan kadar kolesterol total. Atorvastatin-Ca mampu menurunkan serum LDL sebesar 50% (Mukharya dkk., 2012). 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 terabsorpsi

nya sebesar 30% pada dosis 10 mg. 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 waktu paruh 14 jam, namun waktu paruh aktivitas inhibitor HMG-CoA adalah 20-30 jam karena metabolit aktif berumur lebih lama (FDA, 2006).

2. Tablet *liquisolid*

Beberapa teknik telah digunakan untuk membuat sistem penghantaran obat yang mampu memperbaiki profil disolusi dan absorpsi obat yang memiliki sifat sukar larut air antara lain mikronisasi, dispersi padat, kopresipitasi, liofilisasi, mikroenkapsulasi dan kapsul gelatin lunak berisi cairan obat merupakan beberapa teknik formulasi yang banyak diterapkan pada obat yang sukar larut dalam air (Spireas, 2002). Kekurangan teknik tersebut adalah biaya produksi yang tinggi dan membutuhkan teknologi yang canggih. Teknik formulasi baru yang sederhana dan tidak membutuhkan biaya tinggi yaitu teknik *liquisolid* yang terbukti mampu meningkatkan disolusi obat dengan kelarutan dalam air yang rendah. Teknik *liquisolid* dibuat dengan mendispersikan bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air kedalam pelarut non-volatil seperti propilenglikol, polietilenglikol (PEG) 200 dan 400, gliserin, dan polisorbat 80 menjadi suspensi yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir dengan

ditambahkan pembawa dan penyalut lalu kemudian dicetak (Gubbi dan Jarag, 2010).

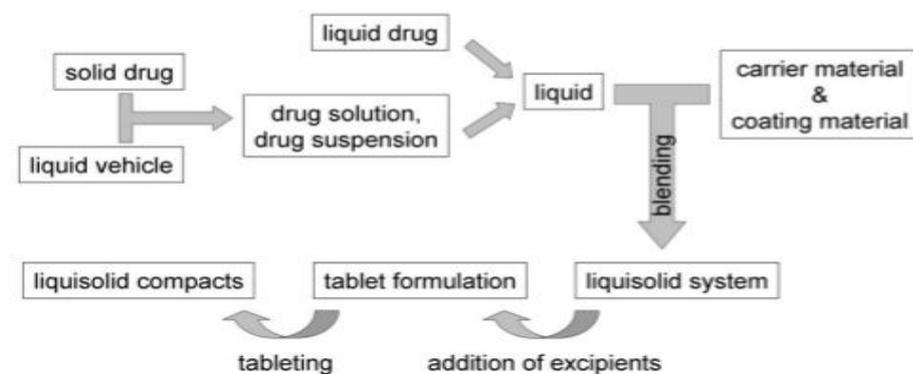
Tablet *liquisolid* merupakan tablet yang dibuat dengan cara menambahkan pembawa pada suspensi yang mengandung zat aktif. Tablet *liquisolid* berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat-obat yang sukar larut dalam air dengan melarutkannya pada pelarut non-volatil. *Liquisolid* merupakan metode pembuatan sediaan tablet untuk obat BCS kelas 2 dan kelas 4 yang memiliki kelarutan yang rendah (Spireas, 2002).

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 di dalamnya 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).

Tablet *liquisolid* dibuat dengan cara melarutkan bahan aktif yang sukar larut dalam air dengan pelarut menjadi suspensi atau bentuk cair kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* setelah penambahan pembawa dan penyalut, kemudian dikempa menjadi tablet (Gubbi dan Jarag, 2010). Tablet *liquisolid* memiliki komponen utama yaitu adanya pelarut dan pembawa. *Liquid medication* adalah obat didispersikan dalam pelarut non-volatil (Sprieas, 2002). Prosedur pembuatan tablet dengan sistem *liquisolid* dapat dilihat pada gambar 2 dibawah ini.



Gambar 2. Prosedur pembentukan sistim liquisolid (Batre dan Mishra, 2014)

Spireas menyatakan bahwa suatu pendekatan matematika dapat digunakan untuk formulasi *liquisolid*. Model matematika ini digunakan untuk menghitung jumlah bahan tambahan (pelarut, pembawa dan penyalut) sehingga memiliki kemampuan mengalir dan kompresibilitas yang baik (Mei dkk., 2017). Rasio antara *liquid medication* (W) dan pembawa (Q) dikenal dengan *liquid load factor* (L_f). Obat yang tidak larut yang kemudian didispersikan dalam pelarut non-volatil disebut sebagai *liquid medication* (Spireas, 2002).

$$L_f = \frac{w}{q} \dots \dots \dots (1)$$

Nilai R : rasio antara pembawa (Q) dengan penyalut (q). Nilai R ditunjukkan persamaan (2).

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

Hubungan antara *liquid load factor* (L_f) dan nilai R ditunjukkan dengan persamaan (3) dan persamaan (4).

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

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

Parameter nilai *liquid load factor* (L_f) dan nilai R dapat digunakan untuk optimasi dalam penentuan kemampuan serbuk mengalir. Nilai ϕ dan φ menyatakan jumlah maksimum pelarut non-volatil yang diserap sehingga pembawa dan penyalut tetap memiliki kemampuan mengalir dengan baik. Nilai Ψ dan ϕ menyatakan jumlah maksimum pelarut non-volatil yang diserap sehingga pembawa dan penyalut tetap mempunyai kompresibilitas yang baik yang ditandai dengan kekerasan tablet yang mencukupi dan tanpa adanya cairan yang keluar saat pencetakan tablet (Spireas, 2002). Nilai L_f berbanding terbalik dengan kekerasan tablet, meningkatnya nilai L_f menyebabkan menurunnya kekerasan tablet. Hal ini karena kenaikan L_f berhubungan dengan semakin banyak jumlah bahan penyalut yang digunakan selama pembuatan yang menyebabkan rendahnya tingkat kekerasan tablet (Gajdziok dan Barbora, 2013).

Pelarut non-volatil yang digunakan 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 polietilenglikol dengan berat molekul rendah yaitu PEG 200, PEG 600, polisorbatum, gliserin dan propilenglikol (Sanjay dkk., 2013). Pelarut non-volatil yang digunakan dalam penelitian ini adalah propilenglikol.

Pembawa yang ditambahkan harus mampu mengeringkan pelarut non-volatil yang telah dicampur bahan obat. Pembawa yang sering digunakan adalah Avicel PH 102, Avicel PH 101, laktosa, Eudragit R1 dan Eudragit R12 (Sanjay dkk., 2013). Pembawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah Avicel PH 101.

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

Keuntungan dari tablet *liquisolid* antara lain dapat meningkatkan bioavailabilitas pada pemberian oral, dapat meningkatkan disolusi obat meskipun sediaannya berupa tablet karena obat berada dalam bentuk molekuler yang telah terlarut dalam pelarut non-volatil, tidak membutuhkan eksipien dalam jumlah banyak dibanding formulasi lainnya yaitu dispersi padat. Metode pembuatannya sederhana, biaya produksinya yang tidak mahal, pH pada zat aktif tidak mempengaruhi proses pencampuran karena bentuk berupa padatan sehingga tidak begitu besar berpengaruh pada kestabilan, pelepasan obat dapat diatur atau dimodifikasi menggunakan bahan tambahan yang sesuai dan dapat diaplikasikan di industri skala menengah sampai besar (Vranikova dkk., 2015). Tablet *liquisolid*

dapat diaplikasikan dengan baik untuk bahan obat dengan dosis kecil. Peningkatan laju pelepasan obat sebanding dengan fraksi obat yang berada dalam dispersi molekulernya (Hadisoewignyo, 2012).

Kerugian pembuatan tablet *liquisolid* yaitu terbatasnya metode ini untuk obat dengan dosis besar, karena akan terjadi peningkatan jumlah excipien yaitu pembawa dan bahan penyalut dalam jumlah besar sehingga akan mempengaruhi bobot dari tablet yang dihasilkan. Peningkatan jumlah excipien dalam jumlah besar akan mempengaruhi kompresibilitas dan sifat alir menjadi kurang baik dan akan menyebabkan sulit dikempa menjadi tablet (Yadqav dan Yadav., 2009).

Serbuk *liquisolid* yang mengandung pelarut serta pembawa harus melalui beberapa uji sifat fisik sebelum dikempa menjadi tablet, antara lain:

a. Kecepatan alir

Metode penentuan untuk mendeteksi sifat aliran adalah kecepatan alir. 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) biasanya untuk 100 gram serbuk kecepatan alir ≥ 10 g/detik dianggap baik (Siregar, 2008).

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° menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila

sudutnya lebih besar atau sama dengan 40° maka daya alirnya kurang baik (Banker dan Anderson, 1986). Hubungan antara sudut diam dengan aliran serbuk terlihat pada tabel I 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 antar partikel, begitu juga sebaliknya (USP, 2013).

Hubungan antara aliran serbuk dan presentase kompresibilitas terlihat pada tabel berikut ini :

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

Uji sifat fisik yang dilakukan terhadap tablet yang sudah jadi meliputi:

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 berikut ini :

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	5
Lebih dari 300 mg	5	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. Dalam bidang industry kekuatan tekanan minimum yang sesuai untuk tablet adalah sebesar 4 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 dikatakan baik jika memiliki waktu hancur kurang dari 15 menit (Depkes RI, 1979).

3. Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut dan menghasilkan suatu larutan atau dapat dikatakan dengan sederhana yaitu disolusi adalah proses dimana zat padat melarut. Secara prinsip disolusi dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut. Supaya partikel padat terdisolusi, molekul solut pertama-tama harus memisahkan diri dari permukaan padat, kemudian bergerak menjauhi permukaan memasuki pelarut. Perilaku disolusi dapat digambarkan secara fisika (Shargel dkk., 2012). Laju disolusi dari suatu obat bisa ditingkatkan dengan meningkatkan luas permukaan atau dengan mengurangi ukuran partikel dari obat tersebut. Tetapan kecepatan disolusi termasuk intensitas pengadukan pelarut dan koefisien difusi dari obat yang melarut dapat pula mempengaruhi laju disolusi dari obat tersebut (Ansel, 1989).

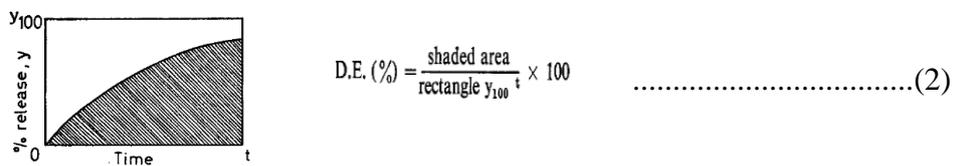
Dalam sistem biologi pelarutan obat dalam media "*aqueous*" merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi sistemik. Laju pelarutan obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat. Absorpsi sistemik suatu obat dari saluran cerna atau tempat ekstrasvaskular lain tergantung pada dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi (Shargel dkk., 2012)..

Uji disolusi dapat dilakukan dengan menggunakan dua tipe alat, yaitu Alat 1 (metode basket) alat ini terdiri atas wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, dilengkapi dengan suatu motor atau alat penggerak. Wadah tercelup sebagian di dalam penangas sehingga dapat mempertahankan suhu tablet atau kapsul granul atau agregat partikel halus obat dalam larutan obat dalam darah, cairan, dan dalam jaringan lain dalam wadah $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{ C}$ selama pengujian berlangsung. Alat 2 (metode dayung) sama seperti alat 1, tetapi pada alat ini digunakan dayung yang terdiri atas daun dan batang sebagai pengaduk. Batang dari dayung tersebut sumbunya tidak lebih dari 2 mm dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Jarak antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung, daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar (Depkes RI, 1995).

Hasil disolusi dapat dinyatakan dalam persen terlarut obat. Persen terlarut obat untuk sediaan tablet lepas cepat adalah zat aktif harus terdisolusi sebanyak 70% dalam waktu 40 menit. Hasil uji disolusi juga dapat dinyatakan dengan *dissolution efficiency* (DE). Disolusi efisiensi (DE) adalah perbandingan luas dibawah 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 yang diperoleh dari daerah di bawah kurva disolusi obat (AUC) sampai t menit dalam kaitannya dengan 100 % nilai label produk, persamaan rumus yang digunakan adalah

$$\text{Disolusi Efisiensi (D.E.)} = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100\% \quad \dots\dots\dots(1)$$

Hal yang diperhatikan dalam disolusi efisiensi adalah 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 DE₃₀ akan berhubungan dengan disolusi obat dari formulasi tertentu setelah 30 menit dan hanya dapat dibandingkan dengan formulasi DE₃₀ lainnya (Khan, 1975). Perhitungan disolusi efisiensi dapat ditunjukkan pada persamaan (1) dan persamaan (2).



Gambar 3. Grafik laju disolusi zat aktif dari tablet (Khan, 1975)

4. Spektrofotometri

Setelah pengambilan sampel, kemudian dilanjutkan dengan proses analisis penetapan kadar zat aktif dalam sampel tersebut (Siregar, 2008). Alat yang digunakan adalah spektrofotometer, yaitu suatu alat yang digunakan untuk menentukan suatu senyawa baik secara kuantitatif maupun kualitatif dengan mengukur transmittan ataupun absorban dari suatu cuplikan sebagai fungsi dari konsentrasi (Harjadi, 1990). 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. Dari monokromator tadi cahaya/energi radiasi diteruskan dan diserap oleh suatu larutan yang akan diperiksa di dalam kuvet. Kemudian jumlah cahaya yang diserap oleh larutan akan menghasilkan signal elektrik pada detektor, yang mana signal elektrik ini sebanding dengan cahaya yang diserap oleh larutan tersebut. Besarnya signal elektrik yang dialirkan ke pencatat dapat dilihat sebagai angka (Pecsok dkk., 1976).

Pengukuran serapan cahaya oleh larutan molekul diatur dengan Hukum Lambert-Beer, yang ditulis sebagai berikut:

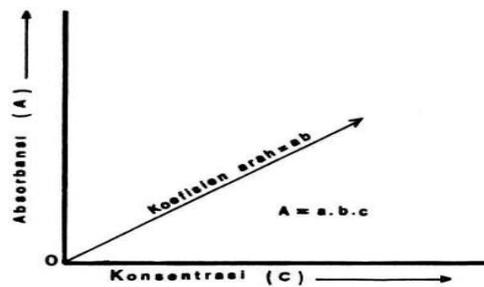
$$\text{Log } I_0/I_t = A = bc \dots \dots \dots (1)$$

dengan I_0 adalah intensitas radiasi yang masuk; I_t adalah intensitas radiasi yang ditransmisikan; A dikenal sebagai absorbans dan merupakan ukuran jumlah cahaya yang diserap oleh sampel; a adalah tetapan yang dikenal sebagai koefisien punahan molar dan merupakan absorbans larutan 1 M analit tersebut; b adalah panjang jalur sel dalam cm, biasanya 1 cm; dan c adalah konsentrasi analit dalam mol per liter.

Dalam produk farmasi, konsentrasi dan jumlah biasanya dinyatakan dalam gram atau milligram dan bukan dalam mol sehingga untuk keperluan analisis produk ini, hukum Lambert-Beer ditulis dalam bentuk sebagai berikut ini:

$$A = a.b.c \quad \text{atau} \quad A = \epsilon.b.c \dots \dots \dots (2)$$

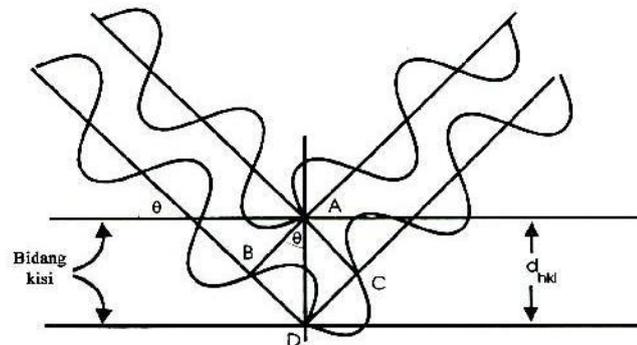
- A = absorbansi
 b/l = tebal larutan (tebal kuvet diperhitungkan juga umumnya 1 cm)
 c = konsentrasi larutan yang diukur
 ϵ = tetapan absorptivitas molar (jika konsentrasi larutan yang diukur dalam molar)
 a = tetapan absorptivitas (jika konsentrasi larutan yang diukur dalam ppm).
 (Pecsok dkk., 1976).



Gambar 4. Kurva hubungan absorbansi dengan konsentrasi larutan (Pecsok dkk., 1976)

5. X-ray Diffraction (XRD)

X-ray diffraction (XRD) adalah suatu teknik yang digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kristalin. Sinar X merupakan radiasi gelombang elektromagnetik dengan panjang gelombang 1-100 Å yang berada pada daerah gelombang sinar ultraviolet atau sinar gama. XRD digunakan untuk menganalisa padatan kristal berdasarkan hukum Bragg yang menyatakan suatu kristal memiliki susunan atom yang teratur dan berulang sehingga jika sinar x ditembakkan pada suatu kristal maka akan dipantulkan dengan sudut pantul yang sama dengan sudut datangnya (Jenkins, 2000).



Gambar 5. Pemantulan berkas sinar-X monokromatis oleh dua bidang kisi dalam kristal dengan sudut sebesar θ (Jenkins, 2000)

Data XRD digambarkan dalam bentuk grafik *peak* intensitas difraksi. Semakin tinggi dan tajam puncak *peak* difraksi maka zat tersebut berbentuk kristal, jika *peak* difraksi luas dan puncaknya rendah maka zat tersebut berupa amorf (Prevey, 2000).

6. FTIR

Spektroskopi FTIR (*Fourier Transform Infrared*) merupakan salah satu alat yang dapat digunakan untuk menganalisa senyawa kimia. FTIR dapat memberikan gambaran dan struktur molekul senyawa tersebut. Spektra IR dapat dihasilkan dengan mengukur absorpsi radiasi, refleksi atau emisi di daerah IR. Keuntungan yang lain dari metode ini adalah dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dalam berbagai fase (Harmita, 2006).

7. Monografi bahan

a. Propilenglikol

Propilenglikol secara umum digunakan sebagai solven, extractant, dan pengawet. Pemerian nya berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau, menyerap air pada udara lembab. Kelarutan nya dapat

bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform, larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial tetapi tidak dapat bercampur dengan minyak lemak. Pelarut non-volatil ini dapat memperbaiki kelarutan yang signifikan dari obat yang tidak larut air dalam teknik *liquisolid* karena terbentuk lingkungan yang hidrofilik ketika formula kontak dengan air. Javadzadeh pada tahun 2007 melakukan penelitian tentang teknik *liquisolid* yang dapat meningkatkan kelarutan obat yang tidak larut dalam air. Javadzadeh menggunakan pembawa propilenglikol yang mempunyai laju disolusi yang tinggi bila dibandingkan dengan *liquisolid* padat yang mengandung PEG 400 atau tween 80 dalam konsentrasi yang sama (Javadzadeh, 2007).

b. Avicel PH 101

Avicel PH 101 merupakan nama lain dari mikrokristalin selulosa, Emcocel, Fibrocel, Vivapur, dan Tabulose. Pemerianya berupa serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa. Kelarutannya larut dalam 5% b/v larutan NaOH, praktis tidak larut dalam air, larutan asam, dan sebagian pelarut organik. Avicel digunakan sebagai pengikat (binder) pada konsentrasi 20-90 % (Rowe dkk., 2009). Avicel memiliki kompresibilitas dan sifat alir yang baik dan dapat meningkatkan waktu hancur (Sulaiman, 2007).

c. *Sodium Starch Glycolate*

Sodium Starch Glycolate memiliki nama lain yaitu *explotab*®, *carboxymethyl starch*, *sodium salt*, *primojel*®. Pemerianya berupa serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa, dan mudah mengalir. Larut sebagian dalam etanol 95% dan praktis tidak larut dalam air. *Sodium Starch Glycolate* merupakan contoh

superdisintegran yang sering digunakan pada formulasi tablet *liquisolid*. SSG umum digunakan sebagai penghancur pada konsentrasi 0,25 – 5% (Kibbe, 2000).

d. Silika

Nama lain dari silika adalah *silicon dioxide*, *cab-o-sil*, *fumed silica*, Wacker HDK N20. Silika memiliki rumus bangun SiO_2 dengan berat molekul 60,08. Bahan ini berbentuk serbuk keputih-putihan, ringan, tidak berbau, dan tidak berasa, dan praktis tidak larut dalam pelarut organik, air, dan asam, kecuali asam hidrofluorat. Larut dalam larutan hangat hidroksida alkali. Aerosil berfungsi sebagai glidant pada konsentrasi 0,1-0,5% (Kibbe, 2000).

e. Magnesium stearat

Magnesium stearat berupa serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas. Magnesium stearat tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter (Depkes RI, 2014). Magnesium stearat umum digunakan sebagai pelicin (*lubricant*) pada konsentrasi 0,25 – 5% (Siregar, 2008).

F. Landasan Teori

Atorvastatin-Ca termasuk BCS II yang setelah pemberian oral memiliki bioavaibilitas sebesar 12 %. Berbagai cara dilakukan untuk meningkatkan disolusi dalam cairan gastrointestinal yaitu *co-grinding* (Prabhu dan Patravale, 2016), dispersi padat (Gozali dkk., 2015), induksi gelombang mikro (Maurya dkk., 2010) dan teknik *liquisolid* (Gubbi dan Jarag, 2010).

Liquisolid merupakan salah satu teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan disolusi zat yang tidak larut dalam air. Dalam sistem *liquisolid* atorvastatin-Ca akan terdispersi molekuler dalam pelarut non-volatil sehingga

mudah terdisolusi dan memberikan bioavailabilitas yang lebih baik. Zat aktif yang terbukti dapat meningkat laju disolusinya setelah diformulasikan dengan teknik *liquisolid* yaitu fenofibrat (Karmakar, 2009) gliburide (Penta, 2014), griseofulvin (Hentzschel dkk., 2012), ketoprofen (Vittal dkk., 2015).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Burra dkk pada tahun 2011 penggunaan Avicel PH 101 sebagai carrier dan PG sebagai pelarut dapat meningkatkan disolusi tablet *liquisolid* simvastatin dibandingkan dengan tablet yang ada dipasaran. Pembuatan tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca dengan Avicel PH 101 sebagai pembawa dan propilenglikol sebagai pelarut diharapkan mampu meningkatkan kelarutan atorvastatin-Ca dan memberikan efisiensi pengobatan hiperlipidemia.

G. Hipotesis

Tablet *liquisolid* atorvastatin-Ca memenuhi kriteria tablet yang baik, dapat meningkatkan disolusi atorvastatin-Ca dan terdapat perubahan kristal atorvastatin-Ca.