

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Atorvastatin kalsium berperan sebagai inhibitor kompetitif HMG-CoA reduktase yang selektif dan berfungsi sebagai antihiperlipidemia (Narasaiah, 2010). Atorvastatin memiliki bioavailabilitas sebesar 14% (FDA, 2006). Bioavailabilitas yang rendah disebabkan oleh laju disolusi yang rendah. Suatu obat yang memiliki laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi (Shargel dan Yu, 2005). Atorvastatin kalsium termasuk dalam obat BCS kelas II (Lau dkk., 2006). Atorvastatin kalsium tidak larut dalam larutan dengan pH kurang dari 4, sedikit larut dalam air suling dan dapat fosfat pH 7,4 (USP, 2013).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan atau memperbaiki disolusi atorvastatin kalsium diantaranya dengan teknik mikrokristalisasi (Gozali dkk., 2014), teknik modifikasi kristal kalsium (Gozali dkk., 2014), teknik dispersi padat atorvastatin kalsium (Gozali dkk., 2015), teknik mikronisasi (Zhang, 2009), teknik co-grinding (Prabhu dan Patravale, 2016). Dispersi padat permukaan merupakan suatu teknik dengan cara mendispersikan zat aktif yang sukar larut atau praktis tidak larut dalam air dengan pembawa yang tidak larut air untuk meningkatkan bioavailabilitas dan laju disolusi obat (Khatry dkk., 2013). Dispersi padat permukaan telah terbukti meningkatkan disolusi obat tidak larut air antara lain domperidone (Aparna, 2011), valsartan (Khatry dkk., 2012), olmesartan

(ElBary dkk., 2014), celecoxib (Nagarsenker dan Dixit, 2007), piroxicam (Charumanee dkk., 2004).

Bahan pembawa yang biasa digunakan dalam dispersi padat permukaan antara lain *Sodium starch glycolate* (Nagarsenker dan Dixit, 2007), Avicel PH 101 (Pamudji dkk., 2014). Penelitian El Bary dkk. (2014) menyatakan bahwa Aerosil mampu meningkatkan laju disolusi olmesartan melalui sistem dispersi padat permukaan dengan metode penguapan pelarut. Aerosil merupakan suatu zat yang berukuran nano partikel dan mempunyai luas permukaan yang besar, sehingga dapat meningkatkan sifat alir dari serbuk dan mampu menyerap kelembapan (Rowe dkk., 2009). Berdasarkan penelitian tersebut maka dilakukan penelitian tentang pengaruh pembentukan dispersi padat permukaan dengan Aerosil terhadap disolusi atorvastatin kalsium.

B. Rumusan Masalah

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

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

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

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

D. Manfaat Penelitian

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

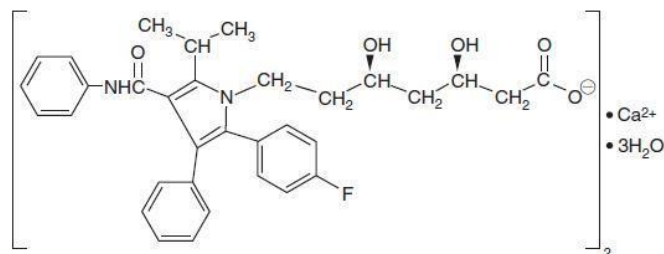
E. Tinjauan Pustaka

1. Atorvastatin Kalsium

Atorvastatin kalsium memiliki nama (3R,5R) -7- [2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl4- (phenylcarbamoyl) -5-propan-2-ylpyrrol-1-yl]-3,5dihydroxy heptanoic acid,dengan rumus molekul $(C_{33}H_{35}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$. Atorvastatin kalsium termasuk kelompok obat statin yang digunakan untuk menangani dihipidemia, atorvastatin kalsium memiliki bioavailabilitas sebesar 14% (FDA, 2006). Bioavailabilitas yang kecil disebabkan laju disolusi yang rendah. Suatu obat yang memiliki laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi (Shargel dan Yu, 2005).

Atorvastatin kalsium paling disukai di antara statin untuk hiperlipidemia, yang digunakan untuk mengobati hiperkolesterolemia familial atau nonfuniial moderat. Atorvastatin kalsium mengurangi kadar kolesterol (LDL) dan trigliserida dengan cara meningkatkan kadar kolesterol "baik" (HDL)(Khan dan Dehghan, 2011). Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan reduktase enzim 3-hidroksi-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) yang mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonate dalam proses biosintesis kolesterol (Ahmed dkk, 2015)

Atorvastatin kalsium termasuk dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasetik kelas II dan memiliki kelarutan rendah (Lau dkk., 2006). Dosis atorvastatin kalsium adalah sebesar 10-80 mg (Rosenson, 2003). Atorvastatin kalsium memiliki waktu paruh 14 jam dan permeabilitas usus yang baik (Mahley dan Bersot, 2006). Rendahnya ketersediaan hayati obat (12%) disebabkan oleh kelarutan atorvastatin kalsium dalam air yang rendah (0,1 mg / mL), sifat kristal, dan metabolisme pertama di hati (Lau dkk., 2006).



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

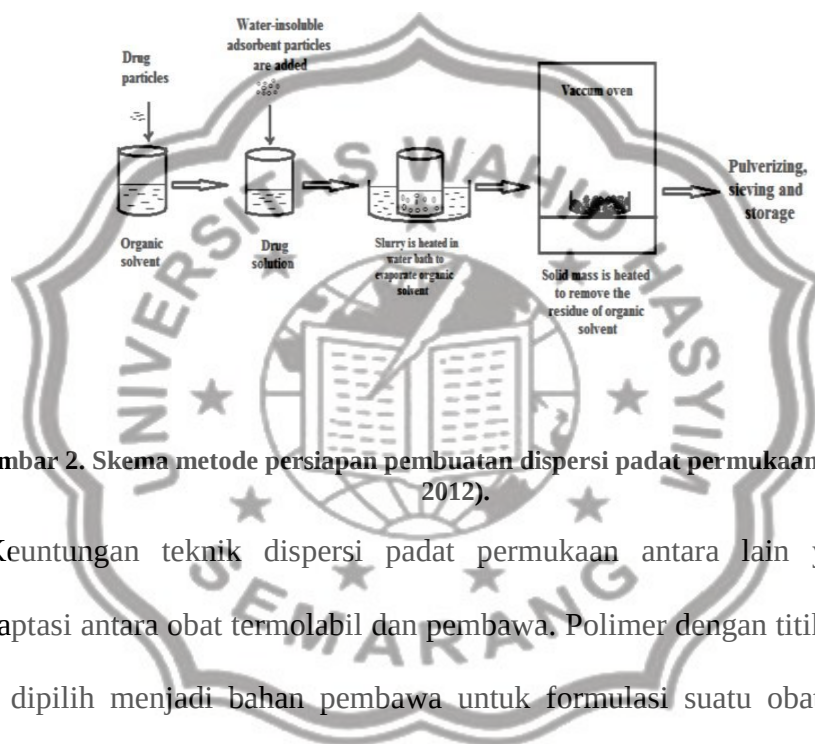
2. Dispersi Padat Permukaan

Dispersi padat permukaan adalah suatu teknik baru dari dispersi padat yang dibuat dengan cara mendispersi satu atau lebih zat aktif yang sukar larut atau praktis tidak larut dalam air ke dalam bahan pembawa yang tidak larut air untuk meningkatkan bioavailabilitas dan laju disolusi obat (Khatry dkk., 2013). 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). Selain itu bahan-bahan yang lazim digunakan dalam pembuatan tablet dapat digunakan sebagai bahan pembawa dalam dispersi padat permukaan.

Dispersi padat permukaan menggunakan teknik deposisi obat pada permukaan *carrier* menggunakan pelarut volatil yang menyebabkan penurunan ukuran partikel sehingga meningkatkan laju disolusi (Chowdary dan Rao, 2000). Partikel zat aktif yang terdispersi ke dalam pelarut menjadi molekul yang lebih kecil sehingga menambah luas permukaan partikel dan meningkatkan kelarutan obat (Serajuddin, 1999). Pelepasan obat bergantung pada laju disintegrasi partikelnya yang didukung oleh polimer sebagai bahan pembawa (Vasconcelos dkk., 2007).

Dispersi padat permukaan umumnya dapat dibuat dengan dua metode yaitu metode peleburan dan penguapan pelarut. Metode peleburan yaitu bahan pembawa dipanaskan pada suhu rendah di atas titik leleh dan obat dimasukkan ke dalam matriks. Campuran didinginkan perlahan-lahan pada suhu kamar dengan

pengadukan konstan untuk memastikan obat terdispersi dalam matriks secara homogen. Metode penguapan pelarut yaitu obat dan bahan pembawa dilarutkan dengan pengadukan terus menerus dalam pelarut organik di kelarutan jenuh. Pelarut diuapkan kemudian massa padat diayak dan dikeringkan (Khatry dkk., 2013). Skema metode persiapan pembuatan dispersi padat permukaan dapat dilihat pada gambar 2.



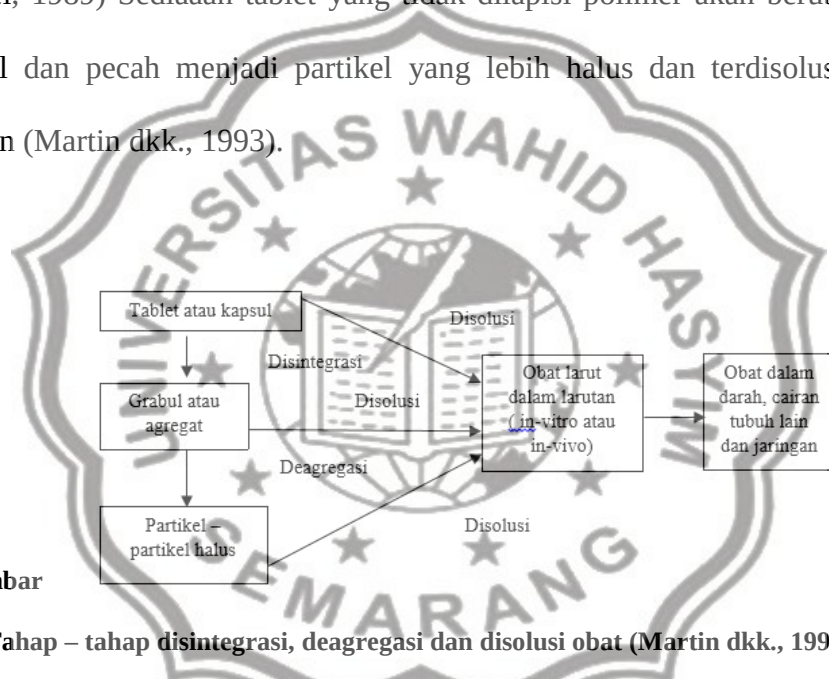
Gambar 2. Skema metode persiapan pembuatan dispersi padat permukaan (Jain dkk., 2012).

Keuntungan teknik dispersi padat permukaan antara lain yaitu mudah beradaptasi antara obat termolabil dan pembawa. Polimer dengan titik lebur tinggi dapat dipilih menjadi bahan pembawa untuk formulasi suatu obat. Teknik ini dapat menghindari metode difusi terkait dengan pelelehan. Pelarut umum dapat digunakan untuk obat hidrofobik dan pembawa hidrofilik (Jain dkk., 2012).

Teknik dispersi padat permukaan telah digunakan untuk meningkatkan disolusi pada piroxicam (Serajuddin, 1999), meloxicam, glimepiride (Kiran dkk., 2009), ibuprofen (Corrigan dkk., 1985), olmesartan (El Bary dkk., 2014), itrakonazol (Chowdary dan Rao, 2000) dan simvastatin (Rao dkk., 2010).

3. Disolusi

Disolusi adalah suatu proses yang menghasilkan larutan yang berasal dari zat. Beberapa faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi adalah luas permukaan, bentuk obat kristal dan amorf, bentuk garam, atau faktor lainnya yaitu keadaan hidrasi dari suatu obat dapat mempengaruhi kelarutan dan pola absorpsi. Biasanya bentuk anhidrat dari suatu molekul organik lebih mudah larut daripada anhidratnya (Ansel, 1989). 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).



Gambar

3.

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

Terdapat beberapa macam metode disolusi, yaitu:

a. Metode Basket

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

operasi telah dipenuhi (Shargel dan Yu, 2005).

b. Metode Dayung

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

c. Metode Disintegrasi yang dimodifikasi

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

d. Metode “*Rotating Bottle*”

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

e. Metode Disintegrasi yang dimodifikasi

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

f. Metode “*Rotating Bottle*”

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

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

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

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

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 $4000/\text{cm} - 250/\text{cm}$) (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 absorbansi antara 0,2 sampai 0,8, jika dibaca sebagai transmitansi antara 15% sampai 70% (Gandjar dan Rohman, 2011).

5. FTIR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

Spektroskopi FTIR (*Fourier Transform Infrared*) merupakan salah satu teknik analitik yang sangat baik dalam proses identifikasi struktur molekul suatu senyawa. Informasi struktur molekul dapat diperoleh secara tepat dan akurat (memiliki resolusi yang tinggi). Keuntungan yang lain dari metode ini adalah dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dalam berbagai fase (Harmita, 2006). Analisis menggunakan FTIR didasarkan pada karakteristik gugus fungsi dari suatu sampel. Prinsip kerja dari FTIR adalah mengenali suatu gugus fungsi senyawa dari absorbansi inframerah yang dilakukan terhadap senyawa tersebut (Sjahfirdi, 2010).

Spektrum IR sangat berguna untuk mengidentifikasi suatu senyawa dengan membandingkannya dengan spektrum senyawa standar. Secara praktikal, spektrum IR hanya dapat digunakan untuk menentukan gugus fungsi. Cara menginterpretasikan spektrum inframerah dengan identifikasi setiap absorpsi ikatan yang khas dari setiap gugus fungsi (Dachriyanus, 2004). Beberapa daerah

serapan yang khas dapat digunakan pada interpretasi awal dari spektrum inframerah dapat ditunjukkan pada tabel I.

Tabel I. Daftar bilangan gelombang dari berbagai jenis ikatan

Gugus fungsi	Struktur	Bilangan gelombang $V\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Intensitas
Amina		3300-3500	
Terminal acetylenes		3300	Kuat
Imina		1480-1690	
Enol eter		1600-1660	Kuat
Alkene		1640-1680	Lemah ke sedang
Kelompok nitrogen		1500-1650 1250-1400	Sedang
Sulfoxida		1010-1070	Kuat
Sulfon		1300-1350	Kuat
Sulfonamida dan Sulfonat ester		1140-1180 1300-1370	Kuat Kuat
Alkohol		1000-1260	Kuat
Eter		1085-1150	Kuat
Alkil fluoride		1000-1400	Kuat
Alkil klorida		580-780	Kuat
Alkil bromide		560-800	Kuat
Alkil iodide		500-600	Kuat

6. Scanning Electron 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 200nm sedangkan elektron bisa mencapai resolusi sampai 0,1-0,2 nm.

7. Aerosil

Aerosil atau silika memiliki nama kimia silane merupakan suatu zat yang berukuran nano partikel dan mempunyai luas permukaan yang besar, sehingga dapat meningkatkan sifat alir dari serbuk dan mampu menyerap kelembaban sehingga serbuk yang dihasilkan kering yang digunakan dalam pembuatan tablet dan pengisian kapsul. Aerosil berbentuk serbuk amorf, berwarna putih kebiruan, tidak berbau, tidak berasa dengan ukuran partikel sekitar 16 nm (Rowe dkk., 2009).



Gambar 5. Struktur kimia (a) dan bentuk mikroskopik (b) Aerosil (Rowe dkk., 2009)

F. Landasasan Teori

Atorvastatin kalsium merupakan obat golongan statin yang digunakan untuk hiperlipidemia (Khan dan Dehghan., 2007). Obat ini sukar larut dalam air

sehingga dapat menyebabkan penyerapan obat di saluran gastrointestinal tidak sempurna. Untuk meningkatkan laju disolusi maka dibuat dengan teknik dispersi padat permukaan.

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). Penelitian yang dilakukan oleh Aparna (2011) menggunakan teknik dispersi padat permukaan dan domperidon sebagai bahan aktif dengan pembawa aerosil dapat meningkatkan laju disolusi lebih tinggi dibandingkan dengan obat murni dan campuran fisik. Penelitian El Bary dkk (2014) menyatakan bahwa aerosil mampu meningkatkan laju disolusi olmesartan secara signifikan melalui sistem dispersi padat permukaan dengan metode pengupaan pelarut karena aerosil meningkatkan keterbasahan obat dan memiliki luas permukaan yang besar. Hasil penelitian tentang dispersi padat permukaan oleh Supriya dkk (2018) menunjukkan bahwa Aerosil mampu meningkatkan laju disolusi telmisartan bila dibandingkan dengan telmisartan murni, Aerosil juga dapat meningkatkan laju disolusi valsartan dengan menggunakan tehnik dispersi padat permukaan (Garag, 2012).

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

G. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

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

