

Formulasi dan Evaluasi Tablet Dispersi Padat Kalsium Atorvastatin

Dolih Gozali, Yoga Windhu Wardhana, Shofa
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
email : dolihgozali@gmail.com

ABSTRAK

Kalsium Atorvastatin merupakan obat antihiperlipidemia golongan statin. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Kalsium Atorvastatin termasuk dalam golongan obat yang memiliki kelarutan rendah. Kelarutan atorvastatin yang rendah dalam air menyebabkan laju disolusi rendah. Salah satu cara untuk meningkatkan disolusi adalah dengan dispersi padat. Dispersi padat yaitu suatu keadaan dimana satu atau lebih bahan aktif terdispersi dalam polimer pembawa pada keadaan padat. Pada penelitian sebelumnya (Lakshmi, 2010), dispersi padat atorvastatin kalsium dengan PEG 6000 (1:3) menunjukkan hasil laju disolusi yang tertinggi. Pada penelitian ini dispersi padat kalsium atorvastatin (ATC) dengan PEG 6000 sebagai pembawa hidrofilik dalam perbandingan 1:3, 1:6, 1:9 Kemudian hasilnya dibuat tablet dengan metode kempa langsung. Uji disolusi dilakukan dengan Spektrofotometri UV-Vis. Hasil disolusi yang dilakukan, menunjukkan bahwa bahwa adanya peningkatan laju disolusi dilihat dari persen terdisolusi yang dihasilkan setelah 30 menit yaitu sebesar formula 1 (ATC tanpa PEG 6000) 25,63%, formula 2 (1:3) 27,90 %), formula 3 (1:6) 31,83 % dan formula 4 (1:9) 13,61 %.

Kata Kunci : Kalsium Atorvastatin, Dispersi Padat, Disolusi, PEG 6000

ABSTRACT

Atorvastatin calcium is anti-hyperlipidemia drugs known as statins. Based on Biopharmaceutical Classification System (BCS), Calcium Atorvastatin belongs to a class of drugs which have low solubility. The low solubility of atorvastatin in water causes low dissolution rate. One way to improve dissolution is by solid dispersion. Solid dispersion is a condition which one or more active ingredients dispersed in a polymer carrier in the solid state. In the previous study (Lakshmi, 2010), solid dispersion of calcium atorvastatin with PEG 6000 (1: 3) showed the results of highest dissolution rate. In this study, solid dispersions of calcium atorvastatin (ATC) with a hydrophilic PEG 6000 as a carrier in a ratio of 1: 3, 1: 6, 1: 9 Then the results are made into tablet by direct compress method. Dissolution rates are tested by UV-Vis spectrophotometry. The dissolution result shows that there is an increase of the dissolution rate, viewed by percent dissolved after 30 minutes in

the amount of formula 1 (ATC without PEG 6000) 25.63%, formula 2 (1: 3) 27.90%, formula 3 (1: 6) 31.83% and the formula 4 (1: 9) 13.61%.

Keyword : *Atorvastatin calcium, Solid Dispersion, Dissolution, PEG 6000*

I. LATAR BELAKANG

Kelarutan obat yang rendah dalam air merupakan faktor penting yang mempengaruhi bioavailabilitas obat. Kelarutan dari obat merupakan salah satu faktor yang menentukan kecepatan absorpsi obat tersebut (Varshosaz J., et al, 2008). Atorvastatin termasuk kelompok obat statin yang digunakan untuk menangani dhilipidemia dan mencegah penyakit jantung koroner. Atorvastatin memiliki bioavailabilitas sebesar 12% (British Pharmacopeia, 2007). 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. L, & Yu. 2005). Peningkatan bioavailabilitas dari obat yang memiliki kelarutan rendah, merupakan salah satu tantangan dalam aspek pengembangan formulasi obat. Salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi adalah dengan mengurangi ukuran partikel, yang akan meningkatkan total luas permukaan, sehingga obat akan mudah melarut (Varshosaz J., et al, 2008).

Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat. Salah

satunya yaitu dengan teknik dispersi padat. Dispersi padat yaitu suatu keadaan dimana bahan aktif terdispersi dalam polimer pembawa pada keadaan padat. Proses pembuatannya dengan metode peleburan (fusi), pelarutan dan metode campuran peleburan pelarut. Obat yang sukar larut apabila didispersikan dalam polimer yang mudah larut akan membentuk ukuran partikel yang lebih kecil, sehingga akan meningkatkan kelarutannya (Chiou, WL, Riegelman S. 1971).

Dalam penelitian ini, teknik dispersi padat dilakukan menggunakan salah satu polimer yang umum digunakan pada pembuatan dispersi padat adalah polietilen glikol (PEG). PEG 6000 telah banyak digunakan sebagai pembawa dalam dispersi padat. Bahan ini merupakan salah satu jenis polimer yang dapat membentuk kompleks polimer apabila ditambahkan dalam formulasi untuk meningkatkan kecepatan pelarutan (Wahyuni, 2014). Setelah itu dilakukan pembuatan tablet dengan metode kempa langsung. Untuk melihat kemampuan polimer dalam meningkatkan kelarutan obat tersebut, sebagai *zat pembawa*, maka dilakukan dua

perlakuan yaitu dengan penambahan PEG 6000 dan tanpa penambahan PEG 6000.

Selanjutnya dilakukan uji disolusi menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 242 nm dan dilihat absorbansi maksimum dari masing-masing perlakuan.

II. BAHAN DAN METODE

A. Alat dan Bahan

Peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital analitik (Ohaus Carat series), Difraktometer sinar – X Philips X’pert Powder), Spektrofotometer UV-VIS (Shimazu), Spektrofotometer IR Tcientific), Desikator, ayakan dan alat-alat yang menunjang penelitian.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Atorvastatin (DSM Anti-Infectivef India Limited, Batch 3141200676 kedaluarsa 05/2015), Avicel 101 (Bratachem), PEG 6000 (Bratachem), laktosa (ex Grande), talk (ex Haicen, China), aquadest (Lab. Kimia Organik).

B. Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Atorvastatin

Dilarutkan 10 mg atorvastatin di dalam 10 ml metanol, kemudian dibuat larutan stok atorvastatin dengan kadar 100 µg/ml dalam setiap medium dapar yang digunakan. Sebanyak 5 ml dari masing-masing medium dapar diencerkan dengan

masing-masing larutan dapar tersebut hingga 50 ml. Kemudian diukur masing-masing serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengukuran berturut-turut menunjukkan panjang serapan maksimum pada medium dapar asam hidroklorida (pH 1,2) adalah 241,6 nm; pada medium dapar sitrat (pH 4,5) adalah 241,8 nm; dan pada dapar fosfat (pH 6,8) adalah 240,6 nm.

C. Pembuatan Dispersi Padat

PEG 6000 yang telah ditentukan banyaknya (mg) dipanaskan di atas waterbath hingga melebur, kemudian dimasukkan Ca-Atorvastatin sebanyak 10 mg, diaduk hingga Ca-Atorvastatin terdispersi, kemudian didinginkan dengan cepat pada penangas es, kemudian digerus, serbuk hasil dispersi diayak dengan ayakan mesh 70.

D. Evaluasi serbuk dispersi padat dan campuran fisik Kalsium atorvastatin-PEG 6000

Uji Kelarutan. Pengujian dilakukan dengan cara menimbang dispersi padat setara dengan 10,0 mg kalsium atorvastatin kemudian dilarutkan dengan air suling sebanyak 10,0 mL ke dalam vial.. Kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 48 jam pada suhu ruangan. Supernatan diambil, kemudian diukur serapannya pada panjang

gelombang pengukuran pada air suling 242 nm

Difraksi Sinar-X. Pola-pola XRD serbuk ditelusuri menggunakan difraksi sinar-X untuk sampel-sampel, menggunakan radiasi Ni-disaring Cu-K, voltase 40kV, arus 30mA radiasi disebar dalam wilayah serbuk sampel, yang diukur dengan goniometer vertikal. Pola-pola diperoleh dengan menggunakan lebar tahapan $0,04^\circ$ dengan resolusi detektor pada 2θ (sudut difraksi) antara 10° dan 80° pada suhu ruangan (Chiou & Riegelman, 1971).

Analisis spektroskopi FT-IR. Pengujian dilakukan terhadap sampel yang telah disiapkan dengan metode cakram KBr, dan dianalisis pada bilangan gelombang antara $3500 - 400 \text{ cm}^{-1}$ dengan spektrofotometer FTIR (Kibria, et al., 2011). Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan KBr, lalu dipindahkan ke cetakan *die* kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara (Liandong, 2014).

Analisis Scanning Electron Microscope (SEM). Analisis SEM dilakukan terhadap senyawa kalsium atorvastatin murni, PEG 6000 dan dispersi padat Kalsium atorvastatin-PEG 6000. Sampel dilapisi dengan lapisan tipis palladium-emas sebelum dianalisis. SEM bekerja menggunakan kecepatan sinar 5kV (Sharma, 2013).

E. Pembuatan Tablet

Untuk formula pembuatan tablet :

Tabel 1. Formulasi Pembuatan Tablet

Formula	F1	F2	F3	F4
Atorvastatin (mg)	10	10	10	10
PEG 6000 (mg)	-	30	60	90
Avicel (mg)	80	70	70	70
Laktosa (mg)	95	85	55	25
Talk (mg)	5	5	5	5

F. Evaluasi Tablet

Pertama, dilakukan pengujian keseragaman bobot, diambil secara acak 20 tablet lalu ditimbang masing-masing, dihitung bobotnya serta penyimpangan bobotnya, penyimpangan bobot $\pm 5 \%$. Kedua, dilakukan pengujian keseragaman ukuran, diambil secara acak 20 tablet lalu diukur diameter dan tebal tablet menggunakan jangka sorong. Ketiga, dilakukan pengujian kerapuhan tablet menggunakan alat Friabilator, diambil secara acak 20 tablet, ditimbang dan dicatat berat awalnya (W_o) lalu dimasukan kedalam alat friabilator selama 4 menit, ditimbang berat setelah diuji (W_t) lalu dihitung menggunakan rumus

$$f = \frac{W_o - W_t}{W_t} \times 100 \%$$

Friabilitas yang baik yaitu kurang dari 1 %. Keempat, dilakukan pengujian kekerasan tablet, dilakukan menggunakan

Hardness tester terhadap 20 tablet yang diambil secara acak. Kelima, dilakukan pengujian waktu hancur tablet, dimasukan 6 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang, alat dijalankan. Digunakan air bersuhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ sebagai media, diamati selama 30menit, kemudian dicatat waktu yang diperlukan sampai semua tablet terdisintegrasi secara sempurna.

G. Uji Disolusi

Dimasukkan sebanyak 6 tablet Ca-atorvastatin pada 6 keranjang yang berisi larutan aquadest, dimasukkan ke dalam 900 mL larutan aquadest sebagai media disolusi dan dilakukan pengujian disolusi menggunakan alat disolusi tipe II dengan kecepatan 50 rpm dan suhu $\pm 37^{\circ}$ C. Pengambilan sampel dilakukan pada 0, 5, 10, 15, 30, dan 45 menit sebanyak 5 ml. Setiap kali pengambilan sampel, dilakukan penambahan 5 ml larutan medium untuk menjaga volume disolusi tetap. Absorbansi sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis (SPECORD 200, UK) pada panjang gelombang 242 nm.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan Kurva Baku

Setelah dilakukan pengujian disolusi, didapatkan absorbansi dari masing-masing konsentrasi kemudian dibuat kurva baku. Berikut adalah kurva

baku yang dibuat (Gambar 1) dengan linearitas 0,9966 dan persamaan garis $y = 0,111x - 0,01$.

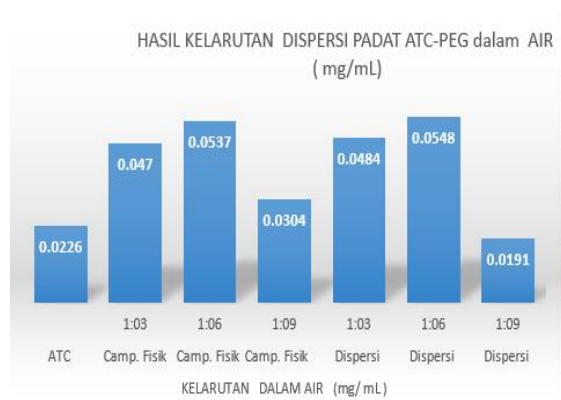


Gambar 1. Kurva Baku Kalsium Atorvastatin

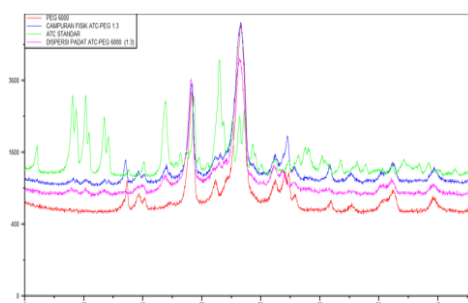
B. Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin yang berdasarkan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) memiliki kelarutan yang rendah. Hasil dari pembuatan dispersi padat adalah Ca-Atorvastatin terdispersi sempurna kedalam PEG 6000 membentuk suatu padatan kemudian digerus hingga menjadi serbuk, kemudian dicampur dengan eksipien lainnya dan diayak menggunakan mesh 60 agar atorvastatin yang terdispersi kedalam PEG 6000 tercampur rata dengan eksipien lainnya.

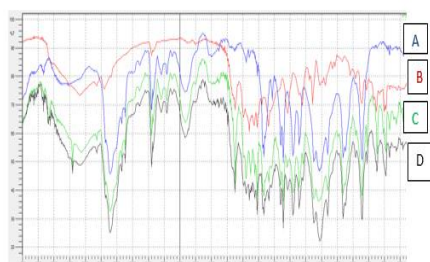
C. Hasil Kelarutan



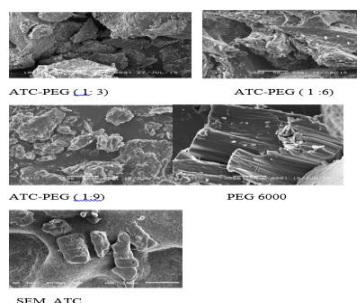
Gambar 2. Kelarutan Dispersi padat ATC



Gambar 3. Difraktogram Dispersi Padat ATC-PEG 6000



Gambar 4. Spektrum FTIR Dispersi Padat ATC-PEG dan campuran Fisik ATC-PEG



Gambar 5. SEM Dispersi padat ATC-PEG 6000

D. Pembuatan Tablet

Untuk pembuatan tablet dari masing-masing formula dengan metode kempa langsung, Kalsium Atorvastatin yang telah tersipersi kedalam PEG 6000 dicampurkan dengan semua eksipien yang telah ditimbang sesuai dengan komposisi dari masing-masing eksipien. Sebelum dilakukan pengempaan, diayak terlebih dahulu agar semua bahan tercampur merata kemudian dicetak secara kempa langsung. Setelah dicetak, kemudian tablet di evaluasi.

E. Evaluasi Tablet

Uji Keseragaman Ukuran dan Bobot

Tabel 2. Uji Keseragaman Ukuran dan Bobot

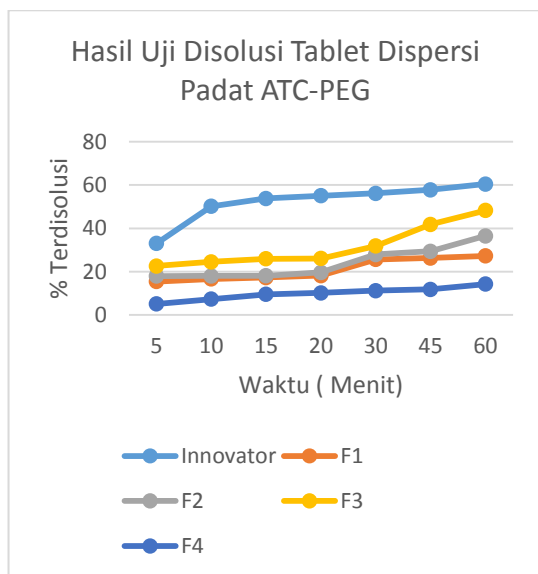
Parameter	F1	F2	F3	F4	Inovator
Plot Area (mm)	4,31	4,34	4,35	4,35	4,35
Diameter (mm)	8,04	8,05	8,05	8,05	8,07
Kekerasan (N)	30	40	55	70	70
Bobot (mg)	203,14	202,7	204,19	204,69	204,23
Friabilitas (%)	0,96	0,89	0,61	0,60	0,52

Uji Waktu Hancur

Tabel 3. Uji Waktu Hancur

Formula	Waktu
F1	1menit, 1 detik
F2	3menit, 54 detik
F3	4menit, 6 detik
F4	4menit, 13 detik
Inovator	3menit, 47 detik

Profil Disolusi



F4 = ATC = Atorvastatin calcium

F1 = ATC –PEG 6000 = 1 :3

F2 = ATC –PEG 6000 = 1 :6

F3 = ATC –PEG 6000 = 1 :9

Innnovator (Ex. Pfizer)

Gambar 6 : Kurva Profil Disolusi

Meninjau hasil secara umum, F2, memiliki laju disolusi yang lebih baik, hal ini dapat dilihat dari persen terdisolusi pada setiap pengujian pada menit terakhir.

Hasil kelarutan dispersi padat ATC-PEG 6000 (1:6) lebih tinggi daripada dispersi padat ATC-PEG (1:3) dan terjadi penurunan pada dispersi padat ATC-PEG 6000 (1:9). Hal ini disebabkan kemampuan PEG 6000 untuk menghambat pertumbuhan kristal masih terjadi pada ATC-PEG 1:3, dan 1:6 serta tidak terjadi pada 1:9.

IV. KESIMPULAN

Hasil kelarutan dari dispersi padat ATC-PEG 6000 (1:6) menunjukkan peningkatan tertinggi daripada dispersi padat ATC-PEG (1:3) dan menurun pada dispersi padat ATC-PEG 6000 (1:9). Tablet F2 (1:6) memberikan peningkatan laju disolusi yang lebih besar setelah 30 menit (31,83 %) dibandingkan F1 (25,63 %), F3 (27,90 , dan F4 (13,61 %).

DAFTAR PUSTAKA

- British Comission Secretariat. 2007. *British Pharmacopeia*. London: British Comission Secretariat.
- Chiou, WL, Riegelman S. 1971. *Pharmaceutical applications of solid dispersions systems*. J Pharm Sci 60: 1281-1320
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia IV*. Jakarta.ion of S
- Liandong Hu, et al., 2014, Investigation of Solid Dispersion of Atorvastatin alcium in Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinilpyrrolidone, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (6) : 835-842.
- Sharma, Monika, Rajeev Garg, G.G. Gupta, 2013, Formulation and evaluation of Solid Dispersion of Atorvastatin Calcium, *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 2(4), 73-81.
- Narasaiah, Lakshmi V., et al., 2010, Improved dissolution rate of Atorvastatin calcium using solid dispersions with PEG-4000, *J. Chem. Pharm. Res.* 2(3) : 304-311.

- Narasaiah, Lakshmi V., et al., 2010, *Enhanced Dissolution Rate of Atorvastatin Calcium using Solid Dispersion with PEG 6000 by Dropping Method*, *IJ. Pharm. Sci & Res.* Vol.2 (8), 484-491.
- Shargel. L, & Andrew B.C.YU. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakoterapi Terapan*. Surabaya: Airlangga Press.
- The United States Pharmacopeia, USP 36, 2013, Volume 1, *The United states pharmacopeial Convention* 12601, Twinbrook, Prkway, Rockville, MD 20852, 2553- 2555.
- Varshosaz J., et al., 2008. Dissolution enhancement of gliclazide using in situ micronization by solvent change method. *Powder Tech.* 187: 222-300.
- Wahyuni, Rina, Auzal Halim, dan Siska F., 2014, Studi Sistem Dispersi Padat Karbamazepin Menggunakan Campuran Polimer PEG 6000 dan HPMC dengan Metoda Pelarutan, *Prosiding Seminar Nasional dan Workshop Perkembangan Terkini Sains dan klinik IV.* 233-240.
- Zameeruddin, Mohammad, et al., 2014, Formulation and Evaluation of Immediate Release Tablet Containing Atorvastatin Solid Dispersion, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol.3, Issue 8, 1925-1941.