



Formulation of atorvastatin calcium tablets by liquisolid technique using propylene glycol as a solvent and some carrier materials

Formulasi tablet kalsium atorvastatin dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *propilen glikol* dan beberapa bahan pembawa

Yulias Ninik Windriyati^{1*}, Melany Dyah Sulisty Rini², Dwi Aji Anggara², Nina Fitriani²

¹Bagian Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

²Program S-1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

*Corresponding author: yninik@unwahas.ac.id

Abstract

Background: Marketed tablets of drugs must fulfill the required standards of dissolution to guarantee the equivalent of reference. Atorvastatin calcium needs enhanced dissolution since this compound includes Biopharmaceutical Classification System (BCS) Class II drugs with low solubility and high permeability. This means that dissolution affects the bioavailability of drugs.

Objective: This research aimed to develop a formulation of atorvastatin calcium tablets by liquisolid system using propylene glycol as a solvent and some carrier materials that are equivalent to the reference product.

Method: Different formulations of liquisolid tablets were conducted using different quantities of carrier materials like Avicel PH 101, Avicel PH 102, and Neusilin US2, with Aerosil 200 as the coating material. The liquisolid powder was compressed into tablets by the direct compressing method. X-ray diffractometry (XRD) and FTIR analysis were used to find out more about the liquisolid tablets' properties and how the drug and excipients might interact with each other.

Results: The liquisolid tablets of atorvastatin calcium were within the acceptable limit criteria. The dissolution of AA4 tablets was higher compared to conventional and marketed tablets. The XRD and Fourier transform infrared (FTIR) analyses showed no chemical interactions between the drug and the excipient.

Conclusion: The liquisolid formulation can then be developed as an alternative for the production of atorvastatin calcium tablets in the pharmaceutical industry.

Keywords: Atorvastatin calcium, dissolution, liquisolid, propylene glycol

Intisari

Latar belakang: Sediaan tablet yang dipasarkan harus memenuhi standar disolusi yang ditetapkan untuk menjamin ekivalensinya dengan produk standar. Kalsium atorvastatin perlu ditingkatkan disolusinya, karena termasuk dalam kelas II Sistem Klasifikasi Biofarmasetik (BCS) dengan sifat kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Disolusi kalsium atorvastatin mempengaruhi bioavailabilitasnya.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengembangkan formulasi tablet likuisolid menggunakan pelarut propilen glikol dan beberapa bahan pembawa sebagai alternatif formulasi tablet kalsium atorvastatin yang bioekivalen dengan produk standar.

Metode: Tablet likuisolid dibuat dengan menambahkan berbagai komposisi bahan pembawa seperti Avicel PH 101, Avicel PH 102, dan Neusilin US2, serta Aerosil 200 sebagai pelapis pada dispersi kalsium atorvastatin dalam propilen glikol hingga terbentuk serbuk likuisolid. Serbuk likuisolid dikompresi langsung menjadi tablet setelah ditambahkan penghancur dan pelincir. Tablet likuisolid kalsium atorvastatin dievaluasi karakteristiknya dan dianalisis dengan XRD dan FTIR untuk mengetahui adanya interaksi antara zat aktif dengan eksipien yang digunakan.

Hasil: Tablet likuisolid kalsium atorvastatin memenuhi kriteria tablet dalam literatur dan kompendia. Tablet likuisolid AA4 memenuhi kriteria penerimaan uji disolusi dalam Farmakope Indonesia (FI). Hasil analisis XRD dan FTIR tablet likuisolid AA4 menunjukkan tidak ada interaksi kimia antara zat aktif dengan eksipien.

Kesimpulan: Formulasi tablet likuisolid dapat dikembangkan sebagai alternatif untuk produksi tablet kalsium atorvastatin di industri farmasi.

Kata kunci: Kalsium atorvastatin, disolusi, likuisolid, propilen glikol

1. Pendahuluan

Kalsium atorvastatin merupakan antihiperlipidemia oral golongan statin yang termasuk kelas II dalam BCS, dengan sifat kelarutan dalam air tergantung pH. Pada pH 1,2 kelarutannya 0,02 mg/mL sedangkan pada pH 6,8 kelarutannya 1,23 mg/mL. Rasio dosis terhadap kelarutannya pada pH 1,2 lebih dari 250 mL untuk dosis 10 mg, sedangkan pada pH 6,8 larut dalam 250 mL (Popy *et al.*, 2012). Bioavailabilitas atorvastatin sebesar 12-14% karena rendahnya laju disolusi dan tingginya metabolisme di hepar (Sonje *et al.*, 2010). Disolusi tablet kalsium atorvastatin yang beredar di pasaran dengan nama generik dan generik bermerek ternyata bervariasi dan mempengaruhi bioavailabilitasnya (Oishi *et al.*, 2011; Popy *et al.*, 2012). Untuk meningkatkan bioavailabilitas obat-obat yang termasuk kelas II dalam BCS dilakukan upaya peningkatan disolusi.

Berbagai teknik telah dilakukan untuk meningkatkan disolusi kalsium atorvastatin, antara lain modifikasi kristal (Gozali *et al.*, 2014; Wicaksono *et al.*, 2017; Wicaksono *et al.*, 2019), *co-grinding* (Prabhu & Patravale, 2015), dispersi padat (Khan & Dehghan, 2011; Panghal *et al.*, 2014; Rodde *et al.*, 2014; Gozali *et al.*, 2015), formulasi berbasis lipid seperti mikro dan nanoemulsi (Chouksey *et al.*, 2011; Kadu *et al.*, 2011; Snela *et al.*, 2019) dan teknik likuisolid (Sanjeev *et al.*, 2010; Baskaran *et al.*, 2016; Windriyati *et al.*, 2020; Patil, *et al.*, 2021). Metode yang relatif murah dan cukup mudah diterapkan dalam skala industri farmasi adalah teknik likuisolid karena tidak membutuhkan energi besar seperti pemanasan dan tidak menggunakan pelarut organik yang mudah menguap (Yadavb & Yardava, 2009; Lu *et al.*, 2016).

Teknik likuisolid adalah teknik pembuatan tablet dengan cara mendispersikan bahan aktif dalam pelarut *non-volatile* sehingga menjadi larutan atau suspensi yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* dan siap dikompresi setelah penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan pelapis (*coating*) (Yadavb & Yardava, 2009). Pelarut *non-volatile* yang dapat digunakan antara lain seperti propilen glikol, polietilen glikol (PEG) 200 dan 400, gliserin, dan polisorbitat 80. Propilen glikol dipilih sebagai pelarut *non-volatile* dalam penelitian ini karena kelarutan kalsium atorvastatin dalam propilen glikol adalah 10,03% b/b (Sanjeev *et al.*, 2010). Penelitian Baskaran *et al.*, (2016) menyebutkan kelarutan kalsium atorvastatin dalam propilen glikol adalah $150,05 \pm 0,4278$ mg/mL. Berdasarkan nilai kelarutan kalsium atorvastatin dalam propilen glikol tersebut, maka pada penelitian ini dirancang formula dengan jumlah pelarut yang digunakan mampu melarutkan maupun hanya mensuspensikan zat aktif. Bahan pembawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah selulosa mikrokristal (Avicel PH 101 dan 102) dan Neusilin®, sedangkan Aerosil® digunakan sebagai bahan pelapisnya.

Penggunaan Neusilin® dengan luas permukaan spesifik yang besar dan porositas yang tinggi diharapkan mampu mengadsorpsi larutan atau suspensi obat dan mempertahankan partikel obat dalam keadaan terdispersi sangat halus sehingga disolusinya meningkat (Vraníková & Gajdziok, 2013; Vraníková *et al.*, 2015). Penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan formula tablet kalsium atorvastatin menggunakan teknik likuisolid yang ekuivalen dengan produk standar.

2. Metode

2.1 Bahan

Bahan utama yang digunakan kalsium atorvastatin trihidrat (GSMS Pharmaceutical, US) sampel pemberian dari PT. Etercon, Semarang. Bahan lain propilen glikol, Avicel PH 101 dan Avicel PH 102 (FMC Biopolymer, USA), Aerosil 200 (HDK N20 PH Wacker Chemie, Germany), Mg stearat dibeli dari Bratachem, Semarang. Neusilin US2 (Fuji Chemical, Jepang) dibeli dari PT. Megasetia Agung Kimia, Jakarta, *sodium starch glycolate* (DFE Pharma, Netherlands) sampel pemberian dari PT. Phapros, Semarang. Produk generik tablet kalsium atorvastatin 10 mg (AT) diperoleh dari apotek di Kota Semarang. Reagen yang digunakan NaOH dan KH₂PO₄ (Merck) serta akuades.

2.2 Alat

Alat yang digunakan antara lain alat uji aliran granul (GFT-100-AUPN), alat uji pengetapan (Tianjin Tianda, China), mikser persegi, mesin tablet *single punch* (Taizhou T Factory, Chine), alat uji kekerasan tablet (YD-1), alat uji kerapuhan (CS-2), alat uji disintegrasi, alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L), dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800 240V). Selain itu, digunakan pula neraca analitik (Ohaus), mikropipet (Soccorex) serta alat-alat gelas yang lazim digunakan di laboratorium.

2.3 Jalannya penelitian

2.3.1 Preparasi tablet likuisolid

Model matematika yang dikembangkan Spireas (1998), digunakan untuk menghitung jumlah bahan pada masing-masing formula tablet likuisolid yang mengandung kalsium atorvastatin 10 mg sebagaimana Tabel 1 berikut :

Tabel 1. Komposisi tablet likuisolid yang mengandung kalsium atorvastatin 10 mg

Kode	Bahan pembawa-penyialut	% Cd (b/b)	Lf	W	R	Q (mg)	q (mg)	SSG (mg)	Bobot tablet (mg)
AA1	Avicel PH 101-Aerosil	10	0,19	100	20	520,83	26,04	64,6	711,47
AA2		20	0,19	50	20	260,41	21,45	32,34	355,77
AA3		30	0,19	33,33	20	173,61	12,78	21,55	237,14
AA4	Avicel PH 102-Aerosil	10	0,17	100	22	572,9	24,04	69,89	768,33
AA5		20	0,17	50	22	287,3	13,06	35,03	385,39
AA6		30	0,17	33,3	22	191,37	8,69	23,33	256,69
NA1	Neusilin-Aerosil	10	0,334	100	20	299,40	14,97	20,72	439,23
NA2		15	0,334	66,67	20	199,61	9,98	13,81	292,83
NA3		20	0,334	50	20	149,70	7,49	10,36	219,62

Keterangan:

% Cd: kadar zat aktif dalam pelarut nonvolatil; Lf: faktor muat cairan, W/Q; W: bobot zat aktif dan pelarut nonvolatil; R: rasio eksipien, Q/q; Q: bahan pembawa; q: bahan pelapis

Kalsium atorvastatin didispersikan dalam pelarut propilen glikol, kemudian ditambahkan campuran biner bahan pembawa dan bahan pelapis hingga terbentuk serbuk likuisolid yang dapat mengalir bebas. Pada serbuk likuisolid yang terbentuk kemudian ditambahkan penghancur *Sodium Starch Glycolate* (SSG) dan pelincir Mg stearat 1%. Selanjutnya masa serbuk likuisolid dikompresi menjadi tablet.

2.3.2. Preparasi tablet konvensional

Tablet konvensional kalsium atorvastatin 10 mg dibuat dengan metode kempa langsung menggunakan bahan pengisi Avicel PH 101, penghancur SSG 5%, dan pelincir Mg stearat 1% dengan bobot tablet 300 mg.

2.3.3. Studi prakompresi

a) Daya alir

Studi prakompresi berupa uji daya alir dilakukan dengan pengamatan sudut diam dan waktu alir. Selain itu dilakukan juga pengukuran kerapatan nyata dan kerapatan mampat menggunakan alat uji pengetapan untuk perhitungan indeks kompresibilitas.

b) Difraksi sinar-X

Analisis partikel likuisolid dilakukan menggunakan alat *X-ray Diffractometer* Shimadzu XRD-7000 dengan target Cu. Sampel serbuk likuisolid dimasukkan ke dalam *holder* sampel kemudian dipindai dengan tegangan 400 kV dan arus 300 mA pada rentang sudut 2θ 10-70° dengan tahapan waktu 0,5 detik. Difraktogram serbuk murni kalsium atorvastatin, selulosa mikrokrystal sebagai eksipien utama dan produk generik bermerek yang beredar di pasaran juga dipindai dengan cara yang sama.

c) Spektroskopi IR

Spektra partikel likuisolid, serbuk murni kalsium atorvastatin, selulosa mikrokrystal dan produk generik bermerek yang beredar di pasaran dipindai pada daerah bilangan

gelombang 400 - 4000 cm^{-1} dengan metode pelet KBr menggunakan alat Perkin Elmer FTIR *software* versi 10.4.

2.3.4. Evaluasi tablet likuisolid

a) Keragaman bobot

Sejumlah 20 tablet dari masing-masing sistem likuisolid ditimbang satu per satu kemudian dihitung bobot rata-rata dan simpangan bakunya.

b) Verifikasi metode analisis

Spektrofotometri UV-Vis digunakan sebagai metode analisis penetapan kadar kalsium atorvastatin. Penentuan panjang gelombang maksimal menggunakan larutan standar dalam dapar fosfat pH 6,8 konsentrasi 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dengan rentang pengukuran pada 200-400 nm. Kurva kalibrasi dibuat menggunakan larutan standar dalam dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 6, 8, 10, 12, 14, 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ yang diukur serapannya pada panjang gelombang maksimal 240,6 nm.

c) Kandungan zat aktif

Sejumlah 10 tablet yang dipilih secara acak dari tiap formula ditetapkan kandungan zat aktifnya. Masing-masing tablet digerus, dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat pH 6,8. Setelah diaduk selama 1 jam, larutan disaring menggunakan membran 0,45 μm dan ditetapkan kandungan zat aktif kalsium atorvastatin secara spektrofotometri pada panjang gelombang 240,6 nm. Konsentrasi kalsium atorvastatin ditentukan berdasarkan persamaan kurva kalibrasi yang telah diperoleh dari larutan standar. Persentase kandungan zat aktif tiap tablet dianalisis terhadap kandungan teoritis 10 mg.

d) Kekerasan dan kerapuhan

Sebanyak 6 tablet dari tiap sistem likuisolid diuji kekerasannya menggunakan alat uji kekerasan dan dihitung rata-ratanya. Uji kerapuhan tablet dilakukan sesuai ketentuan Farmakope (USP) dan masing-masing dilakukan 3 kali. Persentase kehilangan bobot dihitung sebagai nilai kerapuhan.

e) Waktu hancur

Pengujian waktu hancur tablet likuisolid mengikuti prosedur pengujian untuk tablet tidak bersalut sesuai ketentuan FI dan masing-masing dilakukan 3 kali. Waktu hancur tablet tidak bersalut tidak lebih dari 15 menit.

f) Disolusi

Sejumlah 6 tablet dari tiap formula dipilih secara acak untuk diuji disolusi menggunakan alat tipe II. Tablet dimasukkan ke dalam bejana yang berisi 900 mL dapar fosfat pH 6,8 sebagai medium disolusi. Jarak pengaduk dayung dari dasar bejana 2,5 cm \pm 0,2 cm dan diputar pada kecepatan 75 rpm. Suhu medium dijaga $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sampel

medium diambil pada menit ke 5, 15, 30, 45 dan 60 sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan sampel diganti dengan medium baru dengan volume yang sama 5 mL. Serapan dari masing-masing sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 240,6 nm kemudian dihitung kadar kalsium atorvastatin terlarut menggunakan persamaan kurva kalibrasi $y=bx+a$ yang diperoleh dari larutan standar rentang konsentrasi 6-16 $\mu\text{g/mL}$.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Sifat alir

Kemampuan mengalir serbuk sangat berpengaruh pada proses pencetakan tablet. Kemampuan mengalir serbuk yang baik memastikan pengisian massa serbuk ke dalam *die* konstan sehingga tercapai keseragaman bobot dan kandungan. Daya alir serbuk likuisolid ditunjukkan dengan beberapa parameter seperti sudut diam, kecepatan alir dan indeks kompresibilitas seperti tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Aliran serbuk likuisolid kalsium atorvastatin

Kode	Kecepatan alir (g/detik)	Sudut diam ($^{\circ}$)	Indeks kompresibilitas (%)
AA1	30,77 \pm 1,46	21,63 \pm 0,55	9,83 \pm 0,45
AA2	20,59 \pm 1,15	19,83 \pm 0,42	13,08 \pm 0,81
AA3	20,43 \pm 0,55	17,38 \pm 0,28	14,19 \pm 1,67
AA4	36,57 \pm 1,08	20,36 \pm 0,64	13,67 \pm 0,58
AA5	26,43 \pm 1,10	17,29 \pm 0,67	11,67 \pm 0,67
AA6	24,04 \pm 0,99	15,21 \pm 0,44	12,33 \pm 0,45
NA1	18,91 \pm 2,89	9,27 \pm 2,27	9,33 \pm 0,58
NA2	16,59 \pm 0,687	8,72 \pm 0,21	13,08 \pm 0,41
NA3	14,29 \pm 0,409	8,38 \pm 1,51	13,67 \pm 0,58

Parameter kecepatan alir (pengukuran langsung) dan sudut diam (pengukuran tidak langsung) menggambarkan kohesifitas interpartikel. Serbuk yang dapat mengalir bebas akan membentuk sudut diam yang kecil ($< 30^{\circ}$) dan waktu alir yang singkat ($> 10\text{g/detik}$) karena kohesifitas interpartikelnya rendah. Parameter indeks kompresibilitas menunjukkan kemampuan serbuk mengalir saat diberikan tekanan akibat getaran mesin pencetak tablet. Nilai indeks kompresibilitas serbuk bergantung pada kerapatan sebelum dan setelah mengalami pemampatan. Indeks kompresibilitas <20 menunjukkan serbuk dapat mengalir dengan baik. Serbuk likuisolid menunjukkan aliran yang baik pada ketiga parameter yang diamati. Pelarut *non-volatile* propilen glikol yang digunakan dapat diserap dengan baik oleh bahan pembawa dan bahan pelapis sehingga serbuk likuisolid dapat mengalir bebas dan dapat dikompresi menjadi tablet.

3.2 Karakteristik tablet likuisolid

Tablet likuisolid yang dibuat secara kempa langsung menghasilkan karakteristik sebagaimana tampak pada Tabel 3. Keragaman bobot tablet cukup seragam dengan rendahnya koefisien variasi yang diperoleh dari tiap formula. Semua formula tablet likuisolid menunjukkan kandungan zat aktif dalam rentang 94-105% terhadap kandungan teoritis 10 mg. Monografi FI VI menetapkan kriteria penerimaan untuk kandungan zat aktif tablet atorvastatin adalah dalam rentang 90,0-110,0%.

Tabel 3. Karakteristik tablet likuisolid kalsium atorvastatin

Kode	Bobot (mg)	Kekerasan (kg/cm ²)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)	Kandungan zat aktif (%)
AA1	711,11 ± 3,19	6,52 ± 0,16	0,18 ± 0,01	2,26 ± 0,25	103,94 ± 4,57
AA2	348,38 ± 4,17	5,57 ± 0,32	0,27 ± 0,03	1,95 ± 0,41	104,86 ± 1,56
AA3	233,25 ± 3,37	5,23 ± 0,25	0,38 ± 0,02	1,42 ± 0,13	103,64 ± 2,97
AA4	761,80 ± 9,79	6,46 ± 0,32	0,20 ± 0,01	2,01 ± 1,00	102,1 ± 0,33
AA5	395,00 ± 4,18	4,58 ± 0,26	0,15 ± 0,01	1,17 ± 1,73	100,6 ± 0,24
AA6	253,80 ± 5,76	5,23 ± 0,29	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,58	102,6 ± 0,26
NA1	439,08 ± 0,24	5,26 ± 0,51	0,64 ± 0,05	6,21 ± 0,10	102,17 ± 5,75
NA2	294,58 ± 0,13	5,06 ± 0,50	0,54 ± 0,06	5,21 ± 0,17	99,02 ± 7,44
NA3	220,05 ± 0,10	5,10 ± 0,45	0,47 ± 0,15	2,31 ± 0,16	94,07 ± 2,54
KL	305,65 ± 2,49	7,98 ± 0,16	0,16 ± 0,003	1,54 ± 0,08	102,66 ± 2,62

Keterangan:

KL: tablet konvensional

Kekerasan tablet likuisolid berkisar 4-7 kg/cm² dan kerapuhan kurang dari 1%. Tidak satupun tablet pecah atau mengalami kerusakan. Dengan karakteristik kekerasan dan kerapuhan tersebut maka tablet likuisolid cukup kuat dan aman saat dilakukan proses pengemasan dan pengangkutan. Tablet likuisolid juga menunjukkan waktu hancur yang relatif cepat (1-6 menit). Waktu hancur yang cepat akan lebih cepat pula memberikan kesempatan komponen aktif dalam tablet untuk melarut di dalam cairan gastrointestinal sehingga dapat diabsorpsi.

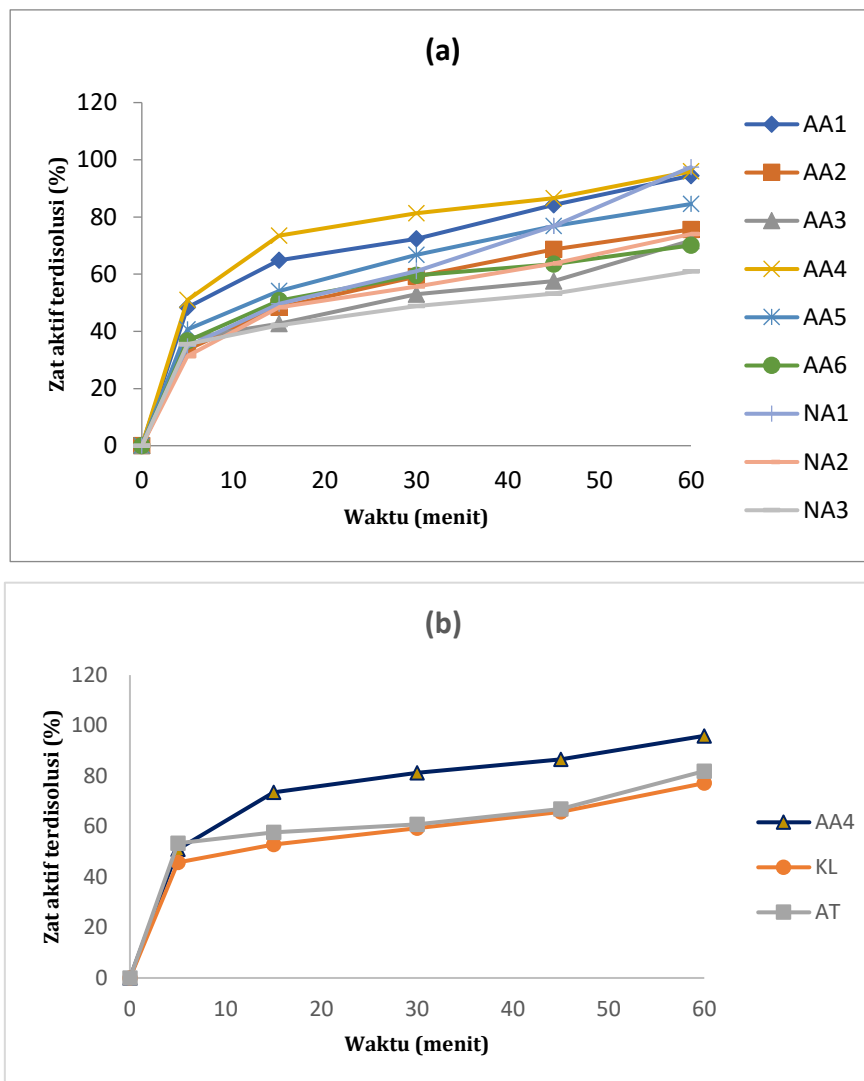
Tablet likuisolid kalsium atorvastatin dapat memenuhi karakteristik fisik tablet sebagaimana ditunjukkan tablet konvensional yang dibuat secara kempa langsung tanpa adanya sistem likuisolid. Pembentukan sistem likuisolid menggunakan bahan-bahan dengan sifat kompresibilitas dan kompaktibilitas yang baik. Mikrokristalin selulosa (Avicel PH) dan Neusilin (magnesium aluminium trisilikat) yang merupakan komponen utama dalam tablet likuisolid sebagai bahan pembawa diketahui mempunyai karakteristik yang baik sebagai bahan pembentuk tablet. Kemampuan keduanya bersama dengan Aerosil sebagai bahan pelapis menghasilkan serbuk likuisolid bahan obat yang mudah mengalir dan dapat dikompresi dengan baik. Penggunaan *sodium starch glycolate* sebagai bahan

penghancur membuat tablet likuisolid dapat hancur lebih cepat dan Mg stearat sebagai pelincir menghasilkan tablet dengan kerapuhan yang rendah.

3.3 Disolusi

Disolusi tablet likuisolid dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 karena kalsium atorvastatin sebagai bahan aktif lebih larut dalam medium tersebut dibandingkan dalam pH yang lebih rendah. Profil disolusi tablet likuisolid kalsium atorvastatin dapat dilihat pada Gambar 1. Monografi FI VI menetapkan toleransi disolusi (Q) untuk tablet atorvastatin adalah terlarut tidak kurang dari 70% dalam waktu 30 menit. Hanya tablet likuisolid AA4 yang menunjukkan persentase zat aktif terlarut dalam waktu 30 menit lebih dari 70% dan memenuhi kriteria keberterimaan tahap 1 (S_1) untuk sediaan lepas segera yaitu pada 6-unit yang diuji, tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q+5\%$. Delapan formula tablet likuisolid lainnya termasuk tablet konvensional tidak mampu mencapai nilai $Q > 70\%$.

Produk generik tablet kalsium atorvastatin yang telah beredar di pasaran ternyata juga tidak menunjukkan profil disolusi sebagaimana ditetapkan dalam monografi FI. Pada tablet likuisolid, permukaan zat aktif yang kontak dengan medium disolusi lebih besar karena terdispersi dalam pelarut *non-volatile* yang digunakan. Adanya propilen glikol sebagai pelarut *non-volatile* mampu mendispersikan zat aktif menjadi lebih halus sehingga lebih mudah melarut. Setelah tablet hancur, partikel likuisolid akan terdispersi secara molekuler. Luas area permukaan partikel zat aktif menjadi lebih besar untuk proses disolusi. Peningkatan disolusi kalsium atorvastatin dalam sistem likuisolid terjadi karena pelarut *non-volatile* yang digunakan tetap berada dalam sistem likuisolid sehingga mempertahankan terdispersinya zat aktif dalam bentuk yang lebih halus. Terjadinya peningkatan disolusi kalsium atorvastatin dalam sistem likuisolid ini serupa dengan hasil penelitian Sanjeev, *et al.* (2010); Windriyati *et al.* (2020) serta Patil *et al.* (2021) yang menggunakan pelarut *non-volatile* PEG 400 dan Baskaran *et al.* (2016) yang menggunakan pelarut *non-volatile* propilen glikol dalam sistem likuisolid kalsium atorvastatin.



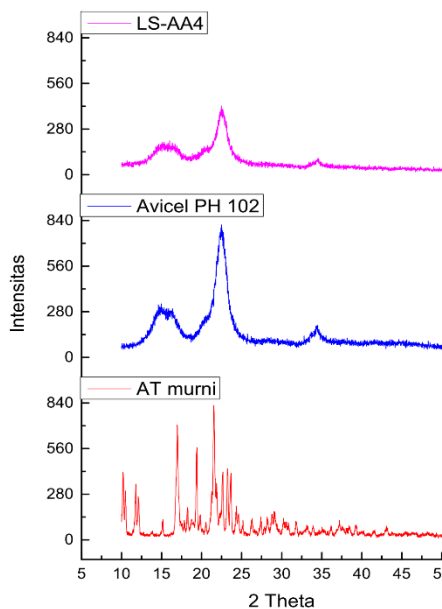
Gambar 1. (a) Profil disolusi tablet likuisolid kalsium atorvastatin dan (b) profil disolusi tablet likuisolid AA4, tablet konvensional (KL) serta produk tablet generik yang beredar di pasaran (AT).

3.4 Analisis XRD

Analisis partikel sistem likuisolid dengan XRD dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan polimorf zat aktif dibandingkan dengan karakteristik asalnya. Perubahan karakteristik partikel seperti perubahan polimorf, terbentuknya amorf atau penurunan kristalinitas sangat mungkin terjadi selama proses pembentukan sistem likuisolid dan dapat mempengaruhi disolusi. Perubahan karakteristik kristal zat aktif kalsium atorvastatin sebelum dan setelah terbentuk sistem likuisolid ditunjukkan dengan perubahan pola difraksi sinar-X.

Difraktogram XRD (Gambar 2) serbuk murni kalsium atorvastatin berupa pola khas yang terdiri dari banyak puncak difraksi. Hal ini menunjukkan bahwa serbuk murni kalsium atorvastatin berupa kristalin. Avicel PH 102 sebagai komponen utama dalam sistem

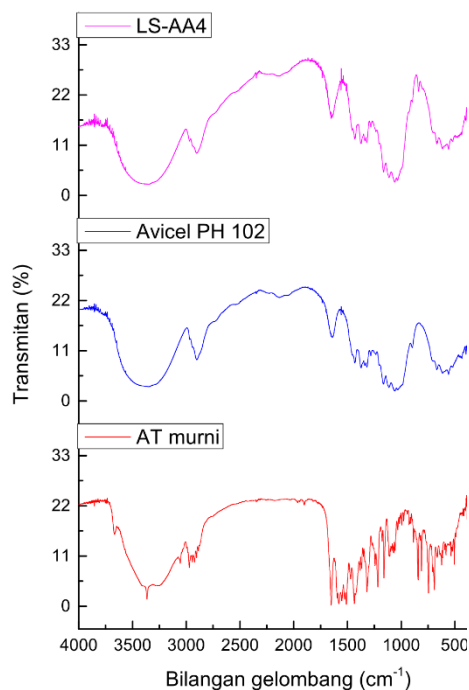
likuisolid menunjukkan pola difraksi khas dengan puncak pada 22,37 (2θ). Sampel sistem likuisolid tidak menampilkan gambaran difraktogram kristalin, namun ada puncak pada 22,40 (2θ) yang menunjukkan bahwa eksipien utama berupa Avicel PH 102 tampak jelas mendominasi pada sistem likuisolid. Tidak adanya puncak-puncak tajam ciri khas dari kalsium atorvastatin dalam sampel serbuk likuisolid menggambarkan bahwa partikel zat aktif terselubung atau terdilusi di dalam partikel mikrokristalin selulosa. Tidak adanya gambaran pola kristalin dalam difraktogram sistem likuisolid kalsium atorvastatin karena terjadi solubilisasi partikel dalam pelarut *non-volatile* propilen glikol yang kemudian diadsorpsi oleh bahan pembawa mikrokristalin selulosa. Solubilisasi yang terjadi pada partikel kalsium atorvastatin dalam sistem likuisolid mengakibatkan perubahan karakteristiknya termasuk peningkatan disolusi (Sanjeev *et al.*, 2010).



Gambar 2. Difraktogram XRD serbuk asal kalsium atorvastatin (AT murni), Avicel PH 102 dan sistem likuisolid AA4

3.5 Analisis FTIR

Perubahan spektra infra merah dari zat aktif setelah proses formulasi sangat mungkin terjadi akibat adanya interaksi kimia antara zat aktif dengan eksipien. Analisis FTIR serbuk likuisolid kalsium atorvastatin dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan spektra akibat interaksi tersebut jika dibandingkan dengan spektra asalnya. Hasil karakterisasi partikel dengan spektroskopi FTIR tampak pada Gambar 3.



Gambar 3. Spektrum IR serbuk asal kalsium atorvastatin (AT murni), Avicel PH 102 dan sistem likuisolid AA4

Spektrum IR serbuk murni kalsium atorvastatin yang digunakan pada tablet likuisolid menunjukkan gugus fungsi khas kalsium atorvastatin yaitu regangan gugus aromatik C=O pada 3365.08 cm^{-1} dan regangan N-H pada 1651.26 cm^{-1} . Spektrum partikel likuisolid juga menunjukkan karakteristik yang sama pada masing-masing bilangan gelombang 3350.1 dan 1645.76 cm^{-1} . Tidak adanya pergeseran bilangan gelombang yang signifikan untuk masing-masing gugus fungsi tersebut menunjukkan bahwa tidak ada interaksi kimia antara kalsium atorvastatin dengan mikrokrystalin selulosa ataupun komponen lain dalam formulasi tablet likuisolid. Namun demikian, ada penurunan intensitas pada kedua puncak serapan tersebut yang disebabkan jumlah sampel kalsium atorvastatin dalam sistem likuisolid yang dipindai jauh lebih sedikit dibandingkan dengan zat aktif murni. Spektrum IR juga menunjukkan tidak adanya puncak baru yang muncul akibat interaksi zat aktif dengan komponen lain dalam sistem likuisolid. Hasil analisis ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Baskaran *et al.* (2016) yang menggunakan propilen glikol sebagai pelarut *non-volatile* pada sistem likuisolid kalsium atorvastatin.

4. Kesimpulan

Kalsium atorvastatin dapat dibuat tablet dengan sistem likuisolid menggunakan pelarut propilen glikol, bahan pembawa selulosa mikrokrystal dan bahan pelapis silikon dioksida koloidal. Disolusi tablet likuisolid AA4 dapat memenuhi kriteria keberterimaan dalam Farmakope Indonesia. Dibandingkan dengan tablet konvensional maupun produk

generik yang beredar di pasaran, tablet likuisolid mampu menghasilkan karakteristik disolusi yang lebih cepat. Namun demikian perlu dibuktikan ketersediaan hayatinya karena pengembangan produk *copy* harus menunjukkan bioekivalensinya dengan produk standar. Formulasi tablet dengan sistem likuisolid dapat dikembangkan sebagai alternatif untuk produksi tablet kalsium atorvastatin di industri farmasi.

Ucapan terimakasih

Ucapan terimakasih terima kasih kepada PT. Etercon Pharma, Demak untuk sampel serbuk kalsium atorvastatin dan PT Phapros Tbk, Semarang untuk sampel sodium *starch glycolate*.

Daftar pustaka

- Baskaran M., Talluri K.B., Kuppusamy G., Karri V.V.S.R., & Kollipara R. (2016). Formulation Development of Atorvastatin Calcium Tablets by Gel Liquisolid Compact Technique for Improving Solid State Stability and Dissolution Profile. *Journal of Drug Research and Development*, 2(4), 1-7. <https://dx.doi.org/10.16966/2470-1009.123>
- Chouksey R., Kumar Jain A., Pandey H., & Maithil A. (2011). Development and Bioavailability Studies of Atorvastatin Nanoemulsion. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2(8), 982-988.
- Gozali D., Putra A.F.C., & Sopyan I. (2014). Pengaruh Modifikasi Kristal Kalsium Atorvastatin Terhadap Laju Disolusi. *Bionatura-Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati dan Fisik*, 16(2), 83-88.
- Gozali D., Wardhana Y.W., & Shofa. (2015). Formulasi dan Evaluasi Tablet Dispersi Padat Kalsium Atorvastatin. *Pharmascience*, 2(2), 63-70.
- Kadu P.J., Kushare S.S., Thacker D.D., & Gattani S.G. (2011). Enhancement of Oral Bioavailability of Atorvastatin Calcium by Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). *Pharmaceutical Development and Technology*, 16(1), 65-74. <https://doi.org/10.3109/10837450903499333>
- Khan F.N., & Dehghan M.H.G. (2011). Enhanced Bioavailability of Atorvastatin Calcium from Stabilized Gastric Resident Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 12(4), 1077-1086. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9673-3>
- Lu M., Xing H., Jiang J., Chen X., Yang T., Wang D., & Ding P. (2016). Liquisolid Technique and Its Applications in Pharmaceuticals. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(2), 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.09.007>
- Oishi T.S., Nimmi I., & Islam S.M.A. (2011). Comparative In Vitro Bioequivalence Analysis of Some Generic Tablets of Atorvastatin, a BCS Class II Compound. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 14(1), 61-66.
- Panghal D., Nangpal M., Thakur G.S., & Arora S. (2014). Dissolution Improvement of Atorvastatin Calcium using Modified Locust Bean Gum by the Solid Dispersion Technique. *Scientia Pharmaceutica*, 82(1), 177-191. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1301-23>
- Patil P.R., Mahaparale P.R., & Shaikh K.U. (2021). Formulation, Development and Evaluation of Atorvastatin Ethosomal Gel. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(3), 1849-1859. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12\(3\).1849-59](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12(3).1849-59)
- Popy F.A., Dewan I., Parvin M.N., & Islam S.M.A. (2012). Evaluation of In Vitro Equivalence for Tablets Containing the Poorly WaterSoluble Compound Atorvastatin. *Dissolution*

- Technologies*, 19(4), 30–33.
- Prabhu P., & Patravale V. (2015). Dissolution Enhancement of Atorvastatin Calcium by Co-Grinding Technique. *Drug Delivery Translational Research*, 6(4), 380–391. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0271-x>
- Rodde M.S., Divase G.T., Devkar T.B., & Tekade A.R. (2014). Solubility and Bioavailability Enhancement of Poorly Aqueous Soluble Atorvastatin: In Vitro , Ex Vivo , and In Vivo Studies. *Biomed Research International*, 2014, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/463895>
- Sanjeev R., Gubbi, & Jarag, R. (2010). Formulation and Characterization of Atorvastatin Calcium Lquisolid Compacts. *Asian Journal Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 50–60.
- Snela A., Jadach B., Froelich A., Skotnicki M., Milczewska K., Rojewska M., Voelkel A., Prochaska K., & Lulek J. (2019). Self-Emulsifying Drug Delivery Systems with Atorvastatin Adsorbed on Solid Carriers: Formulation nd In Vitro Drug Release Studies. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 577, 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.05.062>
- Sonje V.M., Kumar L., Meena C.L., Kohli G., Puri V., Jain R., Bansal A.K., & Brittain H.G. (2010). Atorvastatin Calcium. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 35, 1-70. [https://doi.org/10.1016/S1871-5125\(10\)35001-1](https://doi.org/10.1016/S1871-5125(10)35001-1)
- Spireas S. (1998). Lquisolid Systems and Methods of Preparing Same. *Unites States Patent*. 1–9.
- Vraníková B., & Gajdziok J. (2013). Lquisolid Systems and Aspects Influencing Their Research and Development. *Acta Pharmaceutica*, 63, 447–465. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0034>
- Vraníková B., Gajdziok J., & Vetchý D. (2015). Modern Evaluation of Lquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *Biomed Research International*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/608435>
- Wicaksono Y., Setyawan D., Siswandono S., & Siswoyo T.A. (2019). Preparation and Characterization of a Novel Cocrystal of Atorvastatin Calcium with Succinic Acid Cofomer. *Indonesian Journal of Chemistry*, 19(3), 660-667. <https://doi.org/10.22146/ijc.35801>
- Wicaksono Y., Wisudyaningsih B., & Siswoyo T.A. (2017). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Atorvastatin Calcium by Co-Crystallization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(7), 1497-1502. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i7.6>
- Windriyati Y.N., Badriyah M., Kusumaningtyas D.A., & Riesmalia R.L. (2020). Lquisolid Tablets Formulation of Atorvastatin Calcium Using Polyethylene Glycol 400 as Solvent and Some Carrier Materials. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 31(4), 305–311. <https://doi.org/10.22146/ijp.1138>
- Yadavb A.V., & Yardava V.B. (2009). Lquisolid Granulation Technique For Tablet Manufacturing: An Overview. *Journal of Pharmacy Research*