

PENGARUH MODIFIKASI KRISTAL KALSIMUM ATORVASTATIN TERHADAP LAJU DISOLUSI

Gozali, D., Putra, A.F.C. dan Sopyan, I.
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang
E-mail: dolihg@yahoo.com

ABSTRAK

Kalsium atorvastatin merupakan salah satu obat anti-kolesterol yang memiliki bentuk kristal yang banyak dan kelarutan yang kurang baik, dengan bioavailabilitas yang hanya mendekati 14%. Penelitian mengenai pengaruh perubahan bentuk kristal kalsium atorvastatin terhadap profil disolusi bertujuan untuk mengetahui terbentuk atau tidaknya kristal kalsium atorvastatin bentuk lain setelah proses modifikasi dan perbandingan profil disolusi berdasarkan hasil uji disolusi terbanding. Metode penelitian meliputi modifikasi kristal mengacu kepada jurnal *European Patent* dengan modifikasi pada suhu pemanasan dan pendinginan, karakterisasi produk kristal yang terbentuk dengan menggunakan difraksi sinar x dan spektrofotometer infra merah, juga uji disolusi terbanding. Metode modifikasi kristal menghasilkan kristal baru bentuk V. Hasil modifikasi kristal kalsium atorvastatin menunjukkan kristal A adalah kalsium atorvastatin tanpa modifikasi, kristal B dan C adalah kalsium atorvastatin modifikasi dengan pelarut etanol dan metanol. Hasil uji disolusi terbanding diperoleh bahwa kristal B dan C melarut 16% dan 6,3% lebih banyak dari kristal A pada 45 menit pada dapar fosfat pH 6,8, kristal B dan C melarut 14,55% dan 23,65% lebih banyak dari kristal A pada 45 menit pada dapar asetat pH 4,5 kristal B dan C melarut 4,97% dan 7,545% lebih banyak dari kristal A pada 45 menit pada dapar asam klorida pH 1,2.

Kata Kunci: Kalsium atorvastatin, difraksi sinar-x, disolusi, kristal, polimorfisme.

ABSTRACT

Atorvastatin calcium is one of the anti-cholesterol drug that has a lot of crystal forms and poor solubility, and bioavailability just close to 14%. The objectives of this study is to determine whether or not the new crystalline formed after the modification process and to know the comparative dissolution profile based on the results of comparative dissolution testing. The research method involves modification of the crystal, the characterization of the crystalline product formed by using X-ray diffraction, infra red spectrophotometer, and comparative dissolution. Methods of crystal modification produced a new crystalline form of form V. The modification result got the crystal A is atorvastatin calcium without modification, crystals B and C are modified atorvastatin calcium with ethanol and methanol as solvent. The results of dissolution test showed that the crystalline of atorvastatin calcium crystals B and C dissolved 16% and 6.3% more than crystal A in 45 min at pH 6.8 phosphate buffer, crystals B and C dissolved 14.55% and 23.65% more than the crystals in 45 minutes in acetate buffer pH 4.5 crystals B and C dissolve 4.97% and 7.545% more than the crystal A in 45 min at pH 1.2 hydrochloric acid buffer.

Key words: Atorvastatin calcium, crystals, dissolution, polymorphism, x-ray diffraction.

PENDAHULUAN

Bentuk sediaan mengandung berbagai macam komponen yang dapat mengalami interaksi di antara berbagai macam komponen atau eksipien yang memungkinkan terjadinya perubahan fisika dan kimia dari konstituen tertentu. Bentuk interaksi ini dapat menyebabkan kesulitan dalam proses pembuatan dan menurunkan kualitas bentuk sediaan akhir. Di sisi lain, interaksi tersebut juga dapat memberi efek positif dalam sifat fisikokimia dan kinerja dari bahan aktif (Erizal, 2010).

Bentuk sediaan padat dapat digolongkan dalam dua golongan, yaitu padatan kristalin yang partikel penyusunnya tersusun teratur, dan padatan amorf yang partikel penyusunnya tidak memiliki keteraturan yang sempurna (Takeuchi, 2008). Banyak zat yang terdapat pada lebih dari satu bentuk kristal dengan susunan kisi ruang yang berbeda. Sifat ini dikenal sebagai polimorfisme. Zat yang polimorf umumnya memiliki perbedaan titik leleh, pola difraksi sinar x, dan kelarutan, meskipun mereka secara kimiawi identik (Pointcross Inc., 2009).

Polimorfisme sekarang telah dipercaya menjadi karakteristik terhadap semua zat, hal ini dikarenakan terdapat fakta bahwa transisi polimorfik berada di atas titik leleh dari suatu zat atau pada daerah dimana tidak tercapai faktor kesetimbangan eksternal atau kondisi lain yang menyebabkan suatu keadaan transisi (Blake *et al.*, 1999). Walaupun Bentuk kristal telah dan sedang menjadi subjek pemeriksaan yang kuat, polimorfisme sebagai fenomena masih menghadirkan tantangan ilmiah yang penting. Sifat polimorfisme sulit untuk diprediksi apakah molekul yang diberikan akan mengkristal dalam satu atau banyak bentuk kristal, apakah ia akan membentuk solvat dengan stoikiometri yang berbeda atau akan tetap berikatan dengan molekul yang lain dan membentuk ko-kristal yang stabil (Braga *et al.*, 2009).

Modifikasi polimorfisme juga berperan terhadap kecepatan pelepasan zat aktif sehingga laju disolusi yang didapat menjadi tidak konstan dan dapat berubah tergantung dari dominasi bentuk dan distribusi saja mengubah aktivitas farmasetiknya (Nongnuj 2004). Oleh karena itu ukuran kristal senyawa aktif dapat berubah menjadi polimorf yang berbeda, setelah mengalami proses teknologi farmasi seperti rekristalisasi, penggilingan, pengeringan beku, pengeringan semburan dan dispersi padat, yang tentu, industri farmasi memerlukan strategi untuk mengkarakterisasi polimorfik dan menghasilkan senyawa aktif dengan mutu yang konsisten.

Kalsium atorvastatin merupakan salah satu obat anti-kolesterol yang memiliki bentuk kristal yang