



## REVIEW ARTIKEL: PENINGKATAN KELARUTAN ATORVASTATIN DENGAN BERBAGAI METODE DISPERSI PADAT

Ummul Khair Salma\*, Dolih Gozali, Hanina Liddini Hanifa

Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Garut  
Jl. Jati No.33, Jati, Tarogong Kaler, Garut, Jawa Barat 44151

### Info Article

**Submitted :**

29 September 2020

**Revised :**

12 November 2020

**Accepted :**

14 November 2020

**Corresponding Author :**

Ummul Khair Salma

**Email :**

[ummulkhairsalma98@gmail.com](mailto:ummulkhairsalma98@gmail.com)

### ABSTRAK

Atorvastatin merupakan antihiperlipidemia golongan statin dan termasuk BCS (*Biopharmaceutical Class System*) II yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah. Kelarutan zat aktif dalam air yang rendah menghasilkan laju disolusi dan bioavailabilitas yang rendah sehingga berpengaruh pada efektifitas terapinya. Oleh karena itu, kelarutan merupakan parameter yang penting bagi industri farmasi dalam mendesain sediaan yang bermutu, aman, dan berefikasi. Metode dispersi padat telah digunakan secara luas untuk meningkatkan karakteristik kelarutan dan disolusi obat atorvastatin, dapat ditingkatkan kelarutan dan laju disolusinya dengan berbagai metode pembuatan dispersi padat seperti *Solvent Evaporation*, *Fusion Method*, *Kneading*, *Lyophilization Technique*, *Spray Drying*, *Co-grinding*, *Dropping Method*. Berbagai polimer pembawa yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat juga direview dalam artikel ini. Hasil review artikel menunjukkan bahwa atorvastatin dapat ditingkatkan kelarutan dan laju disolusinya dengan metode dispersi padat yang dibandingkan dengan atorvastatin murni, dan dispersi padat Atorvastatin-Gelucire 1:5 dengan pembuatan *Fusion Method* menghasilkan peningkatan kelarutan dan % disolusi paling baik dibandingkan dengan teknik dispersi padat dan polimer yang lain.

**Kata kunci:** kelarutan, atorvastatin, dispersi padat, laju disolusi

### Access this article



### ABSTRACT

Atorvastatin is an antihyperlipidemic drug included in the statins class, and is a Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II drug which shows high permeability and low solubility. Low water solubility of atorvastatin result low dissolution rate and low bioavailability wich affects its effectivity. Therefore, water solubility is an important parameter for pharmaceutical industry in designing qualifed, safe, effective drug dosage form. Solid dispersion has been widely used to improve solubility and dissolution characteristic of drugs with low solubility. According to several studies that have been performed shows that solubility and dissolution rate of atorvastatin can be increased by various methods of preparation solid dispersions such as Solvent

Evaporation, Fusion Method, Kneading, Lyophilization Technique, Spray Drying Co-grinding, Dropping Method. Several polymers, which can be used as carrier material for solid dispersion, are reviewed in this article as well. The result of article review shows that solubility and dissolution rate of atorvastatin solid dispersion are increased by those methods compared to pure atorvastatin, and the solid dispersion of atorvastatin-gelucire 1:5 by the fusion method resulted the enhancement solubility and % dissolution the best compared with solid dispersion technique and another polymer.

**Keywords:** solubility, atorvastatin, solid dispersion, dissolution rate

---

## 1. PENDAHULUAN

Kelarutan merupakan parameter yang penting bagi industri farmasi dalam mendesain bentuk sediaan yang tepat, karena kelarutan obat menentukan absorpsi obat dan berpengaruh pada efektifitas terapinya (Palanisamy dan Khanam, 2011).

Noyes dan Whitney (1897) menyebutkan bahwa faktor utama yang menentukan laju disolusi adalah kelarutan obat dalam air. Obat-obat yang kelarutannya rendah dalam air sering menimbulkan masalah pada proses absorpsinya, karena obat dapat diabsorpsi oleh tubuh jika sudah terdistribusi secara molekular (Sultan dkk, 2019). Banyak sekali obat-obat yang memiliki kelarutan yang rendah salah satunya adalah atorvastatin.

Atorvastatin adalah antihiperlipidemia golongan statin dengan menghambat HMG-koA reduktase (Shaker, 2018) dan termasuk BCS (*Biopharmaceutical Class System*) II yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah (Mayur, 2015). Kelarutan atorvastatin dalam air yang rendah menghasilkan laju disolusi dan bioavailabilitas rendah yang dapat mengakibatkan penurunan terhadap

tingkat penyerapannya (Iqbal *et al*, 2020). Bioavailabilitas Atorvastatin yang telah diketahui yaitu sebesar 12%, maka dari itu diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan obat agar dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitasnya (Shaker, 2018).

Beberapa metode yang dapat meningkatkan kelarutan obat diantaranya pembentukan pro-drug, penggunaan buffer, mikronisasi, pendekatan nanoteknologi, kompleksasi, dispersi padat (Yadav dan Tanwar, 2015). Metode dispersi padat telah digunakan secara luas untuk meningkatkan karakteristik kelarutan dan disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah (Palanisamy dan Khanam, 2011). Dispersi padat adalah salah satu metode yang melibatkan dispersi satu atau lebih bahan zat aktif dalam suatu pembawa yang inert pada keadaan padat (Okada *et al*, 2020). Dispersi padat menggambarkan produk padat yang mengandung setidaknya dua komponen yang berbeda, umumnya pembawa hidrofilik dan obat yang bersifat hidrofobik (De Mohac *et al*, 2020), dimana pembawa atau polimer tersebut dapat berupa amorf atau kristal (Meere *et al*, 2019).

Beberapa pembawa yang sering digunakan dalam formulasi dispersi padat

yaitu PEG 6000, PVP K30, PXM 188, Carplex 80, HPMC, dan lainnya yang dapat meningkatkan kelarutan karena sifatnya yang mudah larut dalam air (Baghel *et al*, 2016).

Dalam beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa berbagai teknik dalam pembuatan metode dispersi padat seperti *Solvent Evaporation, Fusion Method, Kneading, Lyophilization Technique, Spray Drying, Co-grinding, Dropping Method* (Shrestha *et al*, 2017).

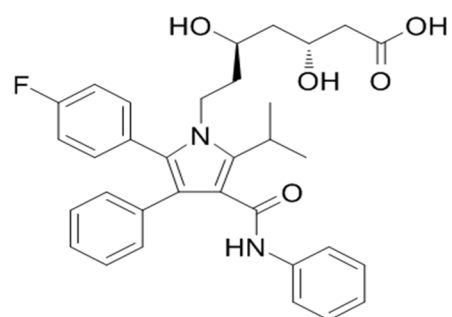
Oleh karena itu, dalam review artikel ini akan dijabarkan beberapa ulasan dari jurnal-jurnal penelitian mengenai peningkatan kelarutan Atorvastatin dengan berbagai teknik pada metode dispersi padat yang dapat membantu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi pada atorvastatin sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

Dalam review artikel ini, metode pencarian data menggunakan berbagai jurnal penelitian yang telah di *publish* baik nasional maupun internasional dari 10 tahun terakhir yaitu 2010-2020. Pencarian menggunakan sistem pencarian online dari database elektronik seperti google scholar, Pubmed, Researchgate, ncbi, Science Direct, dan situs penyedia jurnal yang lain.

Kata kunci yang digunakan diantaranya "Atorvastatin", "Dispersi Padat", "Peningkatan Kelarutan Dispersi Padat", "Peningkatan Kelarutan Atorvastatin", "Dispersi Padat Atorvastatin", "Solid Dispersion" dan "Solid Dispersion of Atorvastatin".

## 2. ISI

Atorvastatin adalah golongan obat statin dengan menghambat HMG-koA reduktase (Shaker, 2018) yang digunakan untuk pengobatan hiperlipidemia dan penyakit jantung koroner (Gozali dkk, 2015) dan termasuk BCS (*Biopharmaceutical Class System*) kelas II yang mana memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah (Mayur, 2015), sehingga bioavailabilitasnya dibatasi oleh kecepatan disolusinya (Mir dan Khan, 2017). Bioavailabilitas Atorvastatin yang telah diketahui yaitu sebesar 12% (Shaker, 2018), dan di metabolisme di hati. Atorvastatin 98% terikat pada protein plasma dan waktu paruh eliminasinya sekitar 14 jam. Sekitar 2% atorvastatin dari dosisnya diekskresikan melalui urin (Virani *et al*, 2014).



**Gambar 1.** Struktur Kimia Atorvastatin (ChemSrc.com)

Dispersi padat adalah suatu keadaan dimana zat aktif terdispersi ke dalam polimer hidrofilik pada keadaan padat (Gozali dkk, 2015). Dispersi padat merupakan salah satu strategi yang berhasil untuk meningkatkan pelepasan obat dari obat yang sukar larut air. (Singh dan Sarangi, 2017). Sekiguchi dan Obi adalah orang pertama yang menjelaskan

tentang dispersi padat pada tahun 1961 (Singh dan Sarangi, 2017). Sekiguchi dan Obi memperkenalkan teknik dispersi padat ini dengan tujuan agar dapat memperkecil ukuran partikel, meningkatkan laju disolusi, dan meningkatkan absorpsi obat yang tidak larut air (Sultan dkk, 2019). Mekanisme terjadinya dispersi padat yaitu dapat memperkecil ukuran partikel, obat dalam bentuk amorf, porositas lebih tinggi,

dan kemampuan obat dapat terbasahi (Sareen *et al*, 2012).

Dari hasil studi literatur beberapa jurnal, diperoleh data mengenai teknik berbagai metode dispersi padat dan polimer yang dapat meningkatkan kelarutan pada Atorvastatin. Hasil peningkatan kelarutan Atorvastatin dapat dilihat pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Metode Dispersi Padat yang dapat meningkatkan Kelarutan Atorvastatin

No.	Metode	Pembawa	Perbandingan	Hasil					Ref
				Kelarutan (mg/mL)		% Disolusi			
				K1	K2	Menit ke-	D1	D2	
1.	<i>Solvent Evaporation</i>	HPMC	2:1			60	48,89	95,71	(Uddin <i>et al</i> , 2010)
2.	<i>Solvent Evaporation</i>	PXM 188	3:0.5	0,004	0,008	15	20	78	(Jahan <i>et al</i> , 2013)
3.	<i>Solvent Evaporation</i>	PVP K30	1:5	0.432	1,149	5	65	100	(Jahangiri <i>et al</i> , 2015)
4.	<i>Solvent Evaporation</i>	PEG 4000 Carplex 80	1:2:3			120	35,09	69,16	(Sarker <i>et al</i> , 2018)
5.	<i>Fusion Method</i>	<i>Gelucire</i> 50/13 dan 44/14	1:5	0,0206	13,24	15	11	85,8	(Shaker, 2018)
6.	<i>Melting Method (Fusion Method)</i>	PXM 407 MAS	1:1:1	0,12	0,97	30	± 60	± 92	(Ali and Al-Khedairy, 2019)
7.	<i>Solvent Evaporation</i> <i>Fusion Method</i>	PXM 407	1:2 1:3	0,21	0,39 0,32	60	43,7	96,5 85,6	(Sharma <i>et al</i> , 2012)
8.	<i>Solvent Evaporation</i> <i>Kneading</i>	Neem Gum	1:6	0,19	0,843 0,746	30	44,74	95,47 88,47	(Rodde <i>et al</i> , 2014)
9.	<i>Dropping Method</i>	PEG 6000	1:3	0,057	0,096	60	35,26	77,63	(Narasaiah <i>et al</i> , 2011)
10.	<i>Co-grinding</i>	VBP-1 PXM 407	1:1:1			60	30	100	(Prabhu and Patravale, 2016)
11.	<i>Lyophilization Technique</i>	<i>Skimmed Milk</i>	1:9,	0,127	4,15	30	22,7	83,69	(Choudhary <i>et al</i> , 2012)
12.	<i>Spray Drying Technique</i>	HPMC SLS	1:1:0,1	± 0,08	± 1,5	60	60	90	(Kwon J <i>et al</i> , 2019)

**Keterangan:** K1= Atorvastatin murni, K2= Dispersi Padat Atorvastatin, D1= % Disolusi Atorvastatin murni, D2 = % Disolusi Dispersi Padat Atorvastatin.

Menurut data yang diperoleh, Metode pembuatan dispersi padat pada Atorvastatin yang digunakan adalah *Fusion Method, Solvent Evaporation, Kneading, Dropping Method, Spray Drying, Co-grinding, Lyophilization Technique*.

### **1. Fusion Method/Melting Method**

Metode Fusi ini pertama kali dikenalkan oleh Sekiguchi dan Obi (Yadav and Tanwar, 2015). Metode ini melibatkan pelelehan terhadap obat dan pembawa (Shrestha *et al*, 2017). Keuntungan dari metode ini yaitu sederhana dan ekonomis, dapat digunakan untuk obat yang stabil terhadap pemanasan (Yadav dan Tanwar, 2015).

Dengan menggunakan metode ini, menurut penelitian (Shaker, 2018), Atorvastatin dengan pembawa *Gelucire 50/13* pada rasio 1:5 menunjukkan peningkatan kelarutan obat lima kali lipat sebesar 13,22 mg/mL, dan hasil uji disolusi dengan pembawa *Gelucire 44/14* pada rasio 1:5 terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 74,8%. Kemudian, menurut penelitian (Ali dan Al-Khedairy, 2019), Atorvastatin dengan pembawa PXM 407 dan MAS 1:1:1 menunjukkan peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,85 mg/mL dan hasil uji disolusinya terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar  $\pm 32$  %. Dan menurut penelitian (Sharma *et al*, 2012), Atorvastatin dengan pembawa PEG 6000 pada rasio 1:3 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,11 mg/mL dalam buffer fosfat (pH 6.8). Atorvastatin memiliki kelarutan yang bergantung pada pH serta paling tidak larut dalam pH asam dan kelarutannya meningkat dengan meningkatnya pH, karena dapat terionisasi pada pH 4.5 hingga 6. Hasil uji disolusinya terjadi peningkatan% disolusi paling cepat sebesar 41,9%.

Dalam metode ini, dispersi molekuler terbentuk akibat pencampuran molekul obat dan pembawa. Ketika campuran tersebut didinginkan, gerakan molekuler ditahan ketika dalam pengadukan yang cepat, sementara pendinginan bertahap pada suhu kamar yang memungkinkan waktu cukup untuk obat dan polimer mengendap sesuai pertimbangan kepadatannya, dan memberikan campuran yang heterogen dan rekristalisasi produk (Shamsuddin *et al*, 2016).

### **2. Metode Solvent Evaporation**

Tachibana dan Nakamura pertama kali menggunakan metode ini untuk menyiapkan dispersi padat. Metode ini melibatkan pelarutan terhadap obat dan pembawa, dan pelarut diuapkan. Keuntungan dari metode ini adalah Dekomposisi termal pada obat dapat dicegah, karena penguapan pelarut organik dapat digunakan pada suhu yang rendah (Yadav dan Tanwar, 2015).

Dengan menggunakan metode ini, menurut penelitian (Uddin *et al*, 2010), hasil uji disolusi atorvastatin dengan pembawa HPMC pada rasio 1:2 telah terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 46,82%. Menurut penelitian (Jahan *et al*, 2013), Atorvastatin dengan pembawa Poloxamer 188 pada rasio 3:0.5 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,004 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 58%. Kemudian, menurut penelitian (Jahangiri *et al*, 2015) Atorvastatin dengan pembawa PVP K30 pada rasio 1:5 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,683 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan

terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 35%.

Menurut penelitian (Sarker *et al*, 2018), hasil uji disolusi Atorvastatin dengan pembawa PEG 4000 dan Carplex 80 pada rasio 1:2:3 terjadi peningkatan % disolusi 2 kali lipat sebesar 34,07%.

Menurut penelitian (Sharma *et al*, 2012), Atorvastatin dengan pembawa Poloxamer 407 1:2 menunjukkan peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,18 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 52,8%. Dalam hasil penelitian ini, metode *Solvent Evaporation* dapat meningkatkan % disolusi Atorvastatin lebih cepat dibandingkan dengan *Fusion Method* sebesar 41,9%. Menurut penelitian (Rodde *et al*, 2014) Atorvastatin dengan pembawa Neem Gum 1:6 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,653 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 50,73%. Dalam hasil penelitian ini, metode *Solvent Evaporation* dapat meningkatkan % disolusi Atorvastatin lebih cepat dibandingkan dengan *Kneading Method* sebesar 43,73% (Rodde *et al*, 2014).

### 3. Kneading Method

Campuran obat dan pembawa yang telah ditimbang dibasahi dengan pelarut dan digerus kuat seluruhnya dalam mortir kaca hingga terbentuk pasta (Yadav dan Tanwar, 2015). Dengan menggunakan metode ini, menurut penelitian (Rodde *et al*, 2014) Atorvastatin dengan pembawa Neem Gum 1:6 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,556 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan

terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 43,73%. Neem Gum memiliki viskositas yang rendah, karena itu digunakan sebagai polimer dalam teknik dispersi padat.

### 4. Dropping Method

Teknik ini dapat digunakan untuk mengatasi kesulitan dengan metode yang lain, dan teknik ini juga dikembangkan untuk menghasilkan partikel dengan bentuk bulat dari pelelehan dispersi padat (Allawadi *et al*, 2013) dengan cara pelelehan campuran di pipet dan ditempatkan ke dalam perangkat pemanas dan dijatuhkan ke plat baja tahan karat, dimana ia memadat menjadi partikel bulat (Narasaiah *et al*, 2011). Ukuran dan bentuk partikel dapat dipengaruhi oleh faktor seperti viskositas lelehan dan ukuran pipet. Keuntungannya yaitu tidak menggunakan pelarut organik dan tidak menimbulkan masalah yang terkait dengan penguapan (Allawadi *et al*, 2013).

Dengan menggunakan metode ini, menurut penelitian (Narasaiah *et al*, 2011), Atorvastatin dengan pembawa PEG 6000 pada rasio 1:3 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,039 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 42,37%.

### 5. Co-grinding

Teknik *Co-grinding* adalah teknik pencampuran menggunakan blender dan digiling menggunakan *ball mill* (Shrestha *et al*, 2017). Gaya penggilingan yang kuat memberikan peningkatan dalam energi aktivasi di permukaan dan dalam distorsi kisi kristal (Yadav dan Tanwar, 2015). Dengan menggunakan metode ini, menurut (Prabhu dan Patravale, 2016),

hasil uji disolusi Atorvastatin dengan pembawa VBP 1 dan PXM 407 1:1:1 menunjukkan peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 70%. Keuntungan dari metode ini yaitu menghindari penambahan pelarut organik pada obat dan pembawa.

## **6. Spray Drying Method**

*Spray drying* adalah salah satu teknik dispersi padat yang umum digunakan, dimana dibuat dengan teknik pelarutan terhadap obat dan pembawa, kemudian disemprotkan menggunakan *Spray Dryer* untuk menghilangkan pelarut (Khatry *et al*, 2012). Dengan menggunakan metode ini, menurut (Kwon J *et al*, 2019), hasil uji disolusi atorvastatin dengan pembawa HPMC dan SLS pada rasio 1:1:0.1 terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 30% dan peningkatan kelarutan lebih baik sebesar  $\pm 1,42$  mg/mL. Pada metode ini, karena peningkatan luas permukaan pada campuran obat dan pembawa terjadi oleh tetesan, maka pelarut menguap dengan cepat dan dispersi padat pun terbentuk, dan cukup cepat untuk mencegah terjadi pemisahan fasa (Allawadi *et al*, 2013). Berdasarkan hasil penelitian (Kwon J *et al*, 2019) ditemukan bahwa kelarutan obat menurun dengan peningkatan konsentrasi HPMC (rasio  $> 1$ ), bisa terjadi karena tingkat kejenuhan tertinggi dicapai pada rasio 1.

## **7. Lyophilization Technique**

Teknik liofilisasi ini adalah teknik pelarutan terhadap obat dan pembawa, kemudian dibekukan dan disublimasikan. Keuntungan dari metode ini yaitu obat mengalami tekanan termal minimal selama pembentukan dispersi padat (Shrestha *et al*, 2017).

Dengan menggunakan metode ini, menurut penelitian (Choudhary *et al*, 2012), Atorvastatin dengan pembawa *Skimmed Milk* pada rasio 1:9 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 4,023 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 60,99%. Peningkatan kelarutan dan disolusi dapat terjadi dengan pembentukan porositas dan partikel halus dengan teknik liofilisasi, oleh karena itu campuran dispersi padat dapat meningkatkan luas permukaan dan meningkatkan laju disolusinya.

Menurut persamaan Noyes dan Whitney dan teori Nernst-Brunner, laju disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan obat dan peningkatan pelarutan ditandai dengan mengecilnya ukuran partikel obat (De Mohac *et al*, 2020).

## **Polimer dalam Dispersi Padat**

Penambahan polimer dalam metode dispersi padat berpengaruh terhadap kelarutan obat (Uddin *et al*, 2010) dan polimer juga dapat mencegah agregasi dari partikel obat serta meningkatkan laju disolusi obat (Choudhary *et al*, 2012). Beberapa polimer yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat Atorvastatin yaitu PEG 6000, PVP K30, PXM 188, Carplex 80, HPMC, dan polimer lainnya.

Penambahan surfaktan sebagai pembawa berpengaruh terhadap pembuatan dispersi padat Atorvastatin, karena dapat mengurangi hidrofobisitas obat dengan mengurangi/menurunkan tegangan antarmuka (Sharma *et al*, 2012). Ada beberapa polimer yang termasuk kedalam kelas ini yaitu Gelucire, Poloxmer 407, Poloxamer 188, dan lainnya. Penambahan polimer Gelucire juga dapat

meningkatkan keterbasahan pada obat Atorvastatin, mengurangi ukuran kristal dan menghambat pertumbuhan kristal Atorvastatin (Shaker, 2018). Sifat pembasahan juga berpengaruh signifikan terhadap laju disolusi. Kemudian, poloxamer 407 memberikan hasil disolusi yang baik (Choudhary *et al*, 2012). Poloxamer 188 juga dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya, hal ini menunjukkan bahwa adanya bentuk amorf dalam teknik dispersi padat, tetapi kelarutan meningkat dengan menurunnya jumlah Poloxamer 188 (Jahan *et al*, 2013).

PVP K30 juga dapat meningkatkan kelarutan Atorvastatin, karena terjadi pembentukan kompleks terlarut antara Atorvastatin dengan PVP K30. PVP K30 dapat meningkatkan laju disolusi dengan mengurangi tegangan antar muka antara obat dengan polimer (Jahangiri *et al*, 2015).

Penambahan *Skimmed Milk* pada rasio 1:9 menghasilkan pelepasan obat yang paling cepat. Berdasarkan hasil penelitian ini, profil disolusi meningkat dengan meningkatnya jumlah pembawa dalam formulasi, namun ketika rasio nya lebih dari 1:9 terjadi penurunan disolusi, mungkin dikarenakan jumlah pembawa yang terlibat lebih tinggi dan mungkin membutuhkan waktu yang lama untuk larut (Choudhary *et al*, 2012).

Perlu diingat, bahwa peningkatan fraksi massa polimer tidak selalu menjadi keuntungan dalam kelarutan dan laju disolusi (Jahan *et al*, 2013), oleh karena itu pemilihan rasio pembawa obat yang optimal merupakan keuntungan dari penggunaan teknik dispersi padat (Kwon J *et al*, 2019).

Penambahan adsorben juga dapat berpengaruh terhadap pembuatan

dispersi padat. PEG 4000 merupakan polimer yang bersifat hidrofilik dan Carplex 80 yang bersifat adsorben dapat berkontribusi dalam peningkatan keterbasahan obat dan peningkatan disolusi obat (Sarker *et al*, 2018). Penambahan MAS pada dispersi padat Atorvastatin-PXM 407 memberikan pelepasan obat yang paling cepat dibandingkan dengan tidak memakai adsorben, karena MAS memiliki aktivitas disintegrasi yang sangat baik dalam larutan dan peningkatan karena memiliki sifat adsorpsi yang cukup baik (Ali dan Al-Khedairy, 2019).

Dari ke 12 jurnal penelitian menunjukkan bahwa Atorvastatin pada pembuatan *Fusion Method* dengan pembawa gelucire 1:5 menghasilkan peningkatan kelarutan dan % disolusi paling baik dibandingkan dengan teknik dispersi padat dan polimer yang lain.

### 3. KESIMPULAN

Hasil yang diperoleh pada beberapa jurnal penelitian menunjukkan bahwa atorvastatin dapat ditingkatkan kelarutan dan laju disolusinya dengan polimer seperti HPMC, PVP K30, PXM 188, PXM 407, PEG4000, PEG 6000, dan polimer lainnya serta dibuat dengan metode dispersi padat seperti *Solvent Evaporation, Fusion Method, Kneading, Lyophilization Technique, Spray Drying Co-grinding, Dropping Method*.

Atorvastatin pada pembuatan *Fusion Method* dengan pembawa gelucire 1:5 menghasilkan peningkatan kelarutan dan % disolusi paling baik dibandingkan dengan teknik dispersi padat dan polimer yang lain.



#### 4. UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini, Penulis ucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada Dr. Apt. Dolih Gozali, M.S. selaku pembimbing utama dan Apt. Hanina Liddini Hanifa, M.Si. selaku pembimbing serta yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam penyusunan Review Artikel ini. Penulis mengakui keberadaan Review Artikel ini tidak mungkin terwujud tanpa bimbingan dari banyak pihak.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ali SK dan Al-Khedairy EBH., 2019. Solubility and Dissolution Enhancement of Atorvastatin Calcium using Solid Dispersion Adsorbate Technique, *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, **28**(2):105-114. DOI: <https://doi.org/10.31351/vol28iss2pp>
- Allawadi D, Singh N, Singh S, Arora S., 2013. Solid Dispersions: A Review on Drug Delivery System and Solubility Enhancement, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **4**(6): 2094-2105. DOI: 10.1002/chin.201418290
2020. Atorvastatin, *ChemSrc* [cited 2020 Sept 19], Available from: [https://www.chemsrc.com/en/cas/134523-00-5\\_1026737.html](https://www.chemsrc.com/en/cas/134523-00-5_1026737.html)
- Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ., 2016. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **105**(9): 2527-2544. DOI: 10.1016/j.xphs.2015.10.008
- Choudhary A, Rana AC, Aggarwal G, Kumar V, Zakir F., 2012. Development and Characterization of an Atorvastatin Solid Dispersion Formulation Using Skimmed Milk for Improved Oral Bioavailability, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2**(4): 421-428. DOI: 10.1016/j.apsb.2012.05.002
- De Mohac LM, Raimi-Abraham B, Caruana R, Gaetano G, Licciardi M., 2020. Multicomponent Solid Dispersion a New Generation of Solid Dispersion Produced by Spray-drying, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **57**: DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101750
- Gozali D, Wardhana YW, Shofa., 2015. Formulasi dan Evaluasi Tablet Dispersi Padat Kalsium Atorvastatin, *Jurnal Pharmascience*, **2**(2): 63-70. ISSN: 2460-9560
- Iqbal A, Hossain MS, Shamim MA, Islam M, Siddique MAT., 2020. Formulation, In Vitro Evaluation and Characterization of Atorvastatin Solid Dispersion, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **19**(6): 1131-1138. DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v19i6.2>
- Jahan R, Islam MDS, Tanwir A, Chowdhury JA., 2013. In Vitro Dissolution Study of Atorvastatin Binary Solid Dispersion, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, **4**(1): 18-24. DOI: 10.4103/2231-4040.107496
- Jahangiri A, Barzegar-Jalali M, Garjani A, Javadzadeh Y, Hamishehkar H, Afroozian A, Adibkia K., 2015. Pharmacological and Histological Examination of Atorvastatin-PVP K30 Solid Dispersions, *Powder Technology*, **286**: 538-545. DOI: 10.1016/j.powtec.2015.08.047
- Khatry S, Sood N, Arora S., 2013. Surface Solid Dispersion – A Review, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, **6**(1): 1915-1924.
- Kwon J, Giri BR, Song ES, Bae J, Lee J, Kim DW., 2019. Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium for Improved Supersaturation and Oral Bioavailability, *Pharmaceutics*, **11**(9): 1-13. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090461
- Mayur T., 2015. Solubility Enhancement of Atorvastatin Calcium by Using Microwave Assisted Solid Dispersion Preparation Method, *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, **4**(1): 51-56. ISSN 2277-3657
- Meere M, Pontrelli G, McGinty S., 2019. Modelling Phase Separation in Amorphous Solid Dispersions, *Acta Biomaterialia*, **94**: 410-424. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.06.009
- Mir KB, Khan NA., 2017. Solid Dispersion: Overview of The Technology, *International of Journal Pharmaceutical Science Research*,

- 8(6):** 2378-2387. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232
- Narasaiah VL, Jimidi B, Goli V, Kanakam VB., 2011. Enhancement of Dissolution Rate of Atorvastatin Calcium Using Solid Dispersions by Dropping Method, *International Journal of PharmTech Research*, **3(2):** 652-659. ISSN: 0974-4304
- Okada H, Ueda K, Yasuda Y, Higashi K, Inoue M, Ito M, Noguchi S, Kawakami K, Moribe K., 2020. Correlation Between Drug Dissolution and Resistance to Water-Induced Phase Separation in Solid Dispersion Formulations Revealed by Solid-State NMR Spectroscopy, *International Journal of Pharmaceutics*, **577:**1-10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119086
- Palanisamy M dan Khanam J., 2011. Solid Dispersion of Prednisolone: Solid State Characterization and Improvement of Dissolution Profile, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **37(4):** 373-386. DOI: 10.3109/03639045.2010.513984
- Prabhu P dan Patravale V., 2016. Dissolution Enhancement of Atorvastatin Calcium by Co-Grinding Technique, *Drug Delivery and Translational Research*, **6(4):** 380-391. DOI: 10.1007/s13346-015-0271-x
- Rodde MS, Divase GT, Devkar TB, Tekad AR., 2014. Solubility and Bioavailability Enhancement of Poorly Aqueous Soluble Atorvastatin: In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Studies, *BioMed Research International*, **1:** 1-10. DOI: 10.1155/2014/463895
- Sareen S, Mathew G, Joseph L., 2012. Improvement in Solubility of Poor Water-Soluble Drugs by Solid Dispersion, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, **2(1):** 12-17. DOI: 10.4103/2230-973X.96921
- Sarker MDS, Barman RK, Md. Ali A, Noguchi S, Iwao Y, Itai S, Wahed MII., 2018. Formulation Development and In-Vivo Evaluation of Atorvastatin Calcium Solid Dispersion in Streptozotocin Induced Diabetic Mice, *Pharmacology & Pharmacy*, **9(9):** 395-414. DOI: 10.4236/pp.2018.99030
- Shaker MA., 2018. Dissolution and Bioavailability Enhancement of Atorvastatin: Gelucire Semi- Solid Binary System, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **43:** 178-184. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.10.003
- Shamsuddin, Fazil M, Ansari SH, Ali J., 2016. Development and Evaluation of Solid Dispersion of Spironolactone using Fusion Method, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, **6(1):** 63-68. DOI: 10.4103/2230-973X.176490
- Sharma B, Saini V, Sharma A., 2012. Preparation Characterization and In-Vitro of Atorvastatin Calcium Solid Dispersions with Various Hydrophilic Polymers and its FDT Formulation, *Current Pharma Research*, **2(4):** 620-630. ISSN: 2230-7842
- Shrestha S, Sudheer P, Sogali BS, Soans D., 2017. A Review: Solid Dispersion, A Technique Of Solubility Enhancement, *Journal of Pharmaceutical Research*, **16(1):** 25-31. DOI: 10.18579/jpcrkc/2017/16/1/112470
- Singh N dan Sarangi Mk., 2017. Solid Dispersion - a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System, *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Science*, **3(2):** 001-008. DOI: 10.19080/gjpps.2017.03.555608
- Sultan A, Ida N, Ismail I., 2019. Peningkatan Kadar Ketoprofen Terdisolusi melalui Pembentukan Dispersi Padat menggunakan Polivinil Alkohol (PVA), *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, **5(1):** 43 - 48. DOI: 10.22487/j24428744.2019.v5.i1.12096
- Uddin R, Ali F, Biswas SK., 2010. Water Solubility Enhancement of Atorvastatin by Solid Dispersion Method, *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, **3(2):** 43-46.
- Virani P, Sojitra R, Raj H, Jain V., 2014. A Review on Irbesartan Co Administered with Atorvastatin for The Treatment of Cardiac Risk, *Journal of Critical Reviews*, **1(1):** 25-28.
- Yadav B dan Tanwar YS., 2015. Applications of Solid Dispersions, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **7(2):** 965-978. ISSN: 0975-7384
- Yadav B and Tanwar YS., 2015. Applications of Solid Dispersions, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **7(2):** 965-978. ISSN: 0975-7384



Copyright © 2020 The author(s). You are free to **Share** — copy and redistribute the material in any medium or format. **Adapt** — remix, transform, and build upon the material. Under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes. **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. **No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.