

Uniformity Test Tablets Of Atorvastatin on the Market Using Ultraviolet Spectrophotometer

Uji Keseragaman Tablet Atorvastatin yang beredar di Indonesia dengan metode Spektrofotometer uv

Sholichah Rohmani^{1*}, Adi Yugatama², Ahmad Ainurofiq³, Fea Prihapsara⁴, Felicitas Lady F.D⁵

¹ Dosen Bidang Teknologi Farmasi Prodi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas SebelasMaret Surakarta

² Dosen Bidang Kimia Analisis Prodi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

³ Dosen Bidang Teknologi Farmasi Prodi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

⁴ Dosen Bidang Teknologi Farmasi Prodi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

⁵ Mahasiswa Prodi D3 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

*email korespondensi: licha.apt@gmail.com

Abstract: Atorvastatin is one of the first choice in the treatment of dyslipidemia associated with a decreased risk of cardiovascular disease. Drug patent expires in 2011. Currently in Indonesia circulated atorvastatin dosage tablet innovator , several trade names , and one generic. The purpose of this study was conducted to determine the quality of the preparation of atorvastatin market in Indonesia through tablet dosage uniformity test , so that the appropriate levels of drugs can provide the desired therapeutic effect.

Uniformity tablet dosage form of atorvastatin is done by measuring the uniformity of tablet weight, and content uniformity was done using ultraviolet spectrophotometry in methanol at the maximum wavelength of 246.2 nm and their validity was tested on the value of LOD (limit of detection), and LOQ (limit of quantitation). One- Way ANOVA analyzis was their also conducted.

The results showed that of the calculation data obtained , either in column A or column B that there is no deviation from the weight of the tablet , and based on the calculation of CV showed that all the tablets of atorvastatin in the market already qualified uniformity of weight as indicated by the value of $CV < 5\%$, and the levels atorvastatin tablet generic and tablets under the trade name meets the standard requirements of a tablet that in the range $90.0\% - 110.0\%$ of the amount listed on the label.

Keywords : Atorvastatin, Uniformity of Dosage Tablet, Ultraviolet Spectrophotometry

Abstrak : Atorvastatin merupakan obat golongan statin yang digunakan sebagai lini pertama pengobatan hiperlipidemia yang berhubungan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskuler. Paten obat ini habis pada tahun 2011, dan saat ini di Indonesia beredar produk inovator sediaan tablet atorvastatin, beberapa nama dagang, dan satu generik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mutu sediaan atorvastatin yang beredar di Indonesia, melalui uji keseragamansediaan tablet, meliputi uji keseragaman bobot dan kandungan aktif tablet sehingga dengan bobot dan kadar yang tepat diharapkan dapat memberikan efek terapi yang dikehendaki.

Analisa dilakukan dengan metode spektrofotometri ultraviolet dengan pelarut metanol pada panjang gelombang 246,2 nm dan diuji validitasnya berdasarkan batas deteksi LOD (*limit of detection*), dan batas kuantitasi LOQ (*limit of quantitation*) kemudian dilakukan analisa statistik ANOVA satu arah.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa baik pada kolom A maupun kolom B tidak terdapat penyimpangan dari bobot tablet dengan nilai $CV < 5\%$, artinya semua tablet atorvastatin yang beredar dipasaran sudah memenuhi syarat keseragaman bobot. Uji keseragaman kandungan aktif tablet atorvastatin yang beredar di pasaran memenuhi standar persyaratan tablet yakni 90,0%-110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keywords: Atorvastatin, keseragaman sediaan tablet, Spektrofotometer Ultraviolet

1. Pendahuluan

Atorvastatin merupakan salah satu obat yang paling banyak tersedia secara komersial dalam sediaan farmasi untuk pengobatan dislipidemia¹. Atorvastatin adalah salah satu pilihan pertama dalam terapi dislipidemia yang berhubungan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskuler khususnya penyakit jantung koroner yang bekerja dengan cara menghambat HMG-CoA reductase secara kompetitif dan sangat efektif untuk menurunkan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), *very-low density lipoprotein* (VLDL), dan trigliserida, serta mampu meningkatkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) pada pasien dislipidemia².

Menurut Moon (2006), Atorvastatin merupakan salah satu statin sintetik dengan penggunaan paling banyak di dunia, paten obat ini habis pada tahun 2011 dan obat ini berada pada puncak daftar obat dengan penjualan terbesar selama bertahun-tahun, dan harga obat ini pun tergolong mahal. Oleh karena itu, begitu paten atorvastatin habis, langsung bermunculan banyak produk copy (generik bermerek dagang dan generik). Sediaan obat jadi sebelum dipasarkan dan selama ada di pasaran harus memenuhi persyaratan mutu obat. Salah satu persyaratan mutu obat jadi adalah memenuhi syarat kadar zat berkhasiat³. Majelis Kesehatan Dunia memberikan perhatian yang besar pada mutu, keamanan dan khasiat obat, terutama terhadap produk jadi atau bahan aktif. Pemastian mutu merupakan perencanaan yang dibuat untuk memastikan bahwa produk telah memenuhi persyaratan mutu. Pentingnya pemastian mutu yakni untuk memastikan bahwa obat yang diproduksi telah sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Pada pembuatan obat, pemeriksaan kadar zat aktif merupakan persyaratan yang harus dipenuhi untuk menjamin

kualitas sediaan obat. Sediaan obat yang berkualitas baik akan menunjang tercapainya efek terapeutik yang diharapkan⁴. Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan ujikeseragaman sediaan tablet atorvastatin yang meliputi uji keseragaman bobot dan uji keseragaman kandungan kadar zat aktif untuk mengetahui mutu sediaan atorvastatin yang beredar di pasaran.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat :

Spektrofotometri UV-Vis *Shimadzu* AA6650, neraca analitik *Ohaus* PA413, alat-alat gelas (*Pyrex*), mortir dan stamper.

2.2. Bahan :

Atorvastatin calcium (PT *KalbeFarma*, Indonesia), metanol Pro Analisis (PT *Merck*, Jerman), aquadest dan tiga jenis tablet atorvastatin 20 mg yang terdiri atas Atorvastatin Generik (PT *Kimia Farma*, Indonesia)(Nomor Batch ND 2501, bulan kadaluwarsa April 2017), Produk inovator(PT *Pfizer*, Amerika Serikat) (Nomor Batch L97146C, bulan kadaluwarsa Agustus 2016), Produk copy(PT *Dexa Medica*, Indonesia) (Nomor BatchL72110A, bulan kadaluwarsa Agustus 2017).

2.3. Prosedur Penelitian

1. Keseragaman bobot tablet

Sejumlah 20 tablet yang telah dibersihkan dari debu ditimbang satu per satu dan dihitung bobot rata-ratanya. Ditentukan nilai persentase penyimpangannya dan CV, sehingga diperoleh variasi bobot tabletnya¹².

2. Penetapan panjang gelombang maksimum

Ditimbang 100,0 mg atorvastatin standar, dilarutkan dalam 100,0 mL larutan metanol sehingga diperoleh konsentrasi 1,0 mg/mL, diencerkan dengan metanol sehingga diperoleh konsentrasi 10,0 µg/mL, dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200 – 400 nm⁵.

3. Pembuatan kurva kalibrasi atorvastatin

Dibuat konsentrasi atorvastatin standar dalam metanol dengan 7 serikadar bertingkat (rentang absorbansi 0,2–0,8) yaitu pada konsentrasi 5 ppm, 7 ppm, 10 ppm, 13 ppm, 16 ppm dan 20 ppm dan dibaca masing-masing absorbansinya pada panjang gelombang maksimum 246 nm, dibuat kurva kalibrasinya⁶.

4. Prosedur analisis sampel

Tablet Atrovastatin ditimbang seksamaberat masing-masing, kemudiandigerus 1 tablet atorvastatin yang telah ditimbang, dimasukkan dalam labu takar 25,0mL dan ditambahkan pelarut metanol, dihomogenkan, disaring larutan dengan kertas saring. Dilakukan pengenceran dengan menggunakan pelarut metanol sebanyak 2x. Pengenceran pertama diambil 1,25 mL dalam 25,0 mL kemudian diambil 4,0 mL dalam 10,0 mL. Dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. dilakukan cara yang sama untuk tablet

atorvastatin yang lain hingga 10 tablet, dihitung kadar atorvastatin dalam sampel tablet menggunakan kurva kalibrasi⁷.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Keseragaman Bobot Tablet

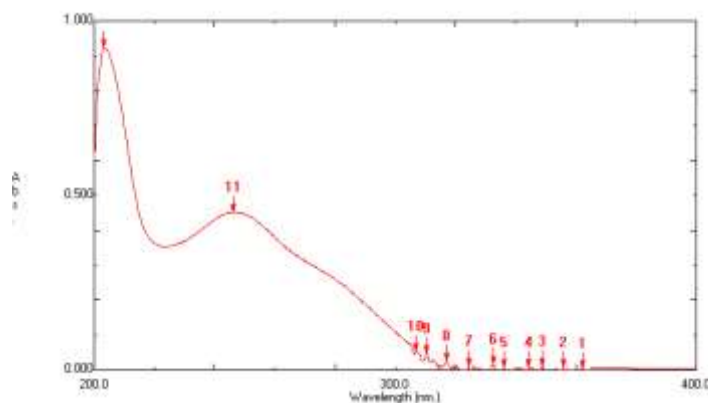
Untuk uji keseragaman bobot, parameter yang digunakan berdasarkan pada Farmakope Indonesia edisi IV. Uji keseragaman bobot dimaksudkan untuk mengetahui keragaman sediaan dan memastikan bahwa setiap tablet mengandung sejumlah obat atau bahan aktif dengan takaran yang tepat dan merata. Penyimpangan yang terjadi dapat mempengaruhi dosis bahan obat tiap tablet. Dari data perhitungan yang didapat, baik pada kolom A maupun kolom B bahwa tidak ada penyimpangan dari bobot tablet, dan berdasarkan pada perhitungan CV didapatkan hasil bahwa semua tablet atorvastatin yang beredar dipasaran baik atorvastatin generik, Lipitor® maupun Stator® sudah memenuhi syarat keseragaman bobot. Dari ketiga jenis produk, diperoleh keseragaman bobot yang berbeda yang kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor pelaksanaan maupun faktor peralatan dan setiap produk di produksi menggunakan standart CPOB dengan menghasilkan keragaman bobot yang memenuhi syarat.

Tabel 1. Hasil Pengujian Keseragaman Bobot Tablet Atrovastatin

Nama Obat	Kolom A	Kolom B	CV
Atorvastatin generik	(387,60 - 428,40) mg	(367,2 - 448,8) mg	1,01%
Produk Inovator	(283,97 - 330,02) mg	(260,95 - 353,05) mg	1,53%
Produk copy	(280,74 - 326,26) mg	(257,97 - 349,03) mg	1,87%

3.2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

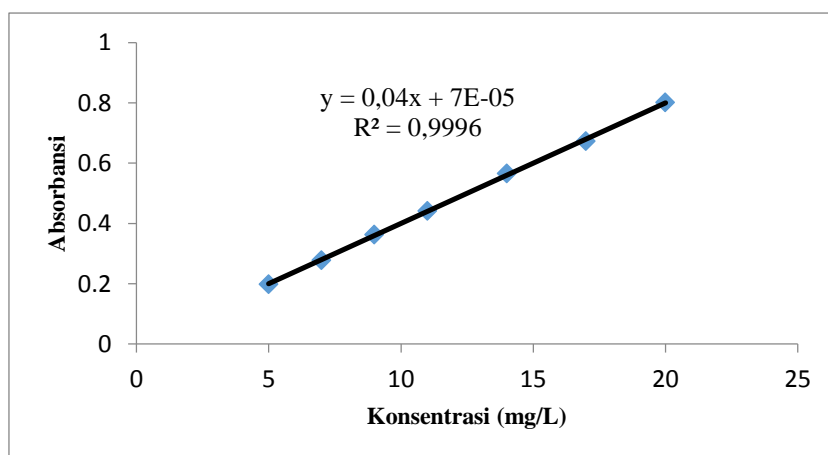
Penentuan panjang gelombang maksimum ini digunakan untuk mengetahui pada serapan berapa zat dapat dibaca oleh spektrofotometer UV secara optimum. Pada penentuan panjang gelombang maksimum ini dilakukan dengan carascanning dari panjang gelombang 200 nm – 400 nm, rentang tersebut dipilih karena analit tidak berwarna sehingga scanning dilakukan pada daerah UV. Peak yang digunakan adalah peak pada serapan panjang gelombang 246,2 nm. Berdasarkan penelitian Sawant *et al.*, (2012), panjang gelombang maksimum atorvastatin adalah 246 nm. Perbedaan panjang gelombang sebesar 0,2 nm masih dalam batas toleransi yang diperkenankan, yaitu lebih kurang 3 nm. (Departemen Kesehatan, 1995)



Gambar 1. Spektrum Panjang Gelombang Maksimum

3.3. Kurva Kalibrasi Atorvastatin

Pada pembuatan kurva kalibrasi atorvastatin ini menggunakan pelarut metanol. Serapan yang diperoleh diukur pada panjang gelombang maksimum kemudian dibuat persamaan regresi linear untuk mengetahui nilai korelasi yang linear.



Gambar 2. Kurva Kalibrasi Atorvastatin

Parameter linearitas yang digunakan dalam pembuatan kurva kalibrasi adalah koefisien determinasi (R^2). Dari kurva kalibrasi atorvastatin dalam metanol didapatkan nilai korelasi $r = 0,9998$ dan koefisien determinasi (R^2) yang mendekati 1 yaitu 0,9996. Linearitas diakui apabila nilai koefisien determinasi (R^2) adalah lebih dari 0,997 (Chan *et al.*, 2004). Berdasarkan nilai r maka dapat diperoleh persamaan $y = 0,0339x + 6,704 \times 10^{-5}$. Grafik tersebut menunjukkan adanya hubungan yang linear antara konsentrasi dengan absorbansi.

3.4. Uji Validasi Metode Spektrofotometri Ultraviolet

Pada penelitian ini dilakukan uji validasi dengan metode batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ). LOD merupakan nilai konsentrasi zat yang diukur pada saat instrumen mulai mendeteksi keberadaan zat, sedangkan LOQ merupakan nilai konsentrasi terendah dari zat yang diukur pada saat instrumen mulai mendeteksi zat dengan akurasi dan presisi yang baik. Nilai LOD dan LOQ

dapat ditentukan dari nilai *signal to noise* (S/N). Nilai LOD adalah nilai konsentrasi pada saat S/N = 3, sedangkan nilai LOQ adalah nilai konsentrasi pada saat S/N = 10⁸. Nilai LOD dan LOQ yang diperoleh dari penelitian ini adalah 0,3420 mg/L dan 1,1402 mg/L, sehingga dalam pembuatan deret konsentrasi untuk kurva kalibrasi, konsentrasi terkecil yang digunakan harus berada diatas nilai LOQ. Konsentrasi terkecil yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5 mg/L dimana sudah berada di atas nilai LOD dan LOQ.

3.5. Keseragaman Kandungan Kadar Tablet

Hasil penetapan kadar tablet Atorvastatin dapat dilihat padatabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2. Kadar Tablet Atorvastatin Generik, Produk Copy dan Produk Inovator

Tablet	Kadar (%) Atorvastatin Generik	Kadar (%) Produk Copy	Kadar (%) Produk Inovator
1	105,962	105,493	102,344
2	104,356	99,621	98,981
3	104,741	98,152	106,209
4	105,362	101,198	101,198
5	102,399	97,652	104,865
6	101,490	98,782	98,333
7	104,985	98,433	101,351
8	99,808	101,132	102,200
9	104,486	101,830	102,459
10	102,946	100,939	104,515
SD	1,941	2,335	2,486
RSD (%)	1,873	2,327	2,431

Berdasarkan data diatas menunjukkanbahwa kadar Atorvastatin Generik, Produk copy maupun produk inovator dalam sediaan tablet memenuhi persyaratan kadar yaitu tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket ⁹. Menurut *Association of Official Analytical Chemist*¹⁰, tingkat presisisebaiknya dipenuhi berdasarkan konsentrasi analit yang dianalisis. Untuk konsentrasi analit yang berada pada $1\% \leq x \leq 10\%$, % RSD yang diperbolehkan adalah $\leq 2,7\%$. Berdasarkan pustaka, maka dapat disimpulkan bahwa metode uji ini mempunyai presisi yang baik.

Uji Anova satu arah didapatkan hasilkadar antara ketiga produk tersebut berbeda signifikan dimana nilai signifikansinya adalah 0,013 (<0,05), setelah dilakukanpengujian PostHoc Bonferroni dan Games-Howelldapat diketahui perbedaan signifikan tersebut adalah antara Tablet Atorvastatin Generik dengan Tablet Copy, hal ini disebabkankarena kemungkinan tiap perusahaan memiliki formula dan proses fabrikasi yang berbedasehingga mempengaruhi kadarpadatiap produk.

4. Kesimpulan

1. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet atorvastatin yang beredar di pasaran memenuhi standar persyaratan keseragaman sediaan tablet yaitu untuk uji keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan dengan nilai $CV < 5\%$, dan uji keseragaman kandungan kadar tidak kurang dari $90,0\%$ dan tidak lebih dari $110,0\%$ dari jumlah yang tertera pada etiket.
2. Terdapat perbedaan keseragaman kadar tablet Atorvastatin generik dengan tablet copy yang beredar di pasaran dengan dimana nilai signifikansinya adalah $0,013 (<0,05)$.

Conflicts of Interest

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan

Daftar Pustaka

1. Nováková, L., Vlčková, H., Šatínský, D., Sadílek, P., Solichová, D., Bláha, M., Bláha, V., and Solich P. Ultra High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometric Detection in Clinical Analysis of Simvastatin and Atorvastatin. *J Chromatogr.* 2009:877.
2. National Guideline Clearinghouse. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=37693>. Published 2012.
3. Depkes RI. *Farmakope Indonesia*. V. Jakarta; 2014.
4. Kedokteran EGC. *Pemastian Mutu Obat*. I. Jakarta; 2005.
5. Kane PS, Bhokare DD. Simultaneous Spectrophotometric Estimation of Atorvastatin and Fenofibrate in Bulk Drug and Dosage Form by Using Dual Wavelength Method. *Int J Res Pharm Biomed Sci.* 2012;3(4):1448-1453.
6. Sawant Ramesh, Ahmed Raihan RS & DS. Spectrophotometric Methods For Simultaneous Estimation Of Atorvastatin And Niacin In Tablet Dosage Form. *Int Res J Pharm.* 2012;3(5):364-367.
7. Devi R R. New Spectrophotometric Methods For Simultaneous Determination Of Amlodipin Besylate And Atorvastatin Calcium In Tablet Dosage Form. *Int Res J Pharm Pharm Sci.* 2010;2(4):1322-1331.
8. Shrivastava, Alankar. GVB. Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods. *Rev Artic Dep Pharm Anal Madhya Pradesh India.* 2011.
9. Aini, Nurul., Dian, Ratih., Sari IO. Profil Disolusi Terbanding, Penetapan Kadar, dan Kualitas Fisik Tablet Atorvastatin Inovator, Generik Bernama Dagang dan Generik No Title. *J Kefarmasian Indones.* 2015;5(2):90-97.
10. (AOAC) A of OAC. *Guidelines for Standard Method Performance Requirements, Official Method of Analysis*. Gaithersburg, Maryland, USA; 2012.
11. Chang Chung, C., Herman, L., & Lee CY., Z. X. (2004). *Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification*. John Wiley & Sons, Inc. Publication.
12. Departemen Kesehatan, RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta.
13. Moon, J. (2006). Switching Statins, *BMJ* : 1344-1345.