



Review Artikel: Formulasi Evaluasi dan Stabilitas Sediaan Tablet Atorvastatin

Reihan Zalza Aulia, Nur Fajriyah Aisyah F, M. Dzul Faqih Isnen, Maria Helentina B, M. Ramadhan Saputro*, Reza Pratama

Program Studi S1 Farmasi RPL, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jawa Barat, Indonesia

Info Artikel

Artikel review

Riwayat Proses Artikel

Submitted : 25 Oktober 2025

Revised : 28 November 2025

Accepted : 31 Desember 2025

Corresponding author

M. Ramadhan Saputro

✉ m.ramadhan@bku.ac.id

Implikasi teoritis dan praktis :

Secara teoritis, kajian ini menegaskan pentingnya metode granulasi kering dan excipien basa dalam menjaga kestabilan atorvastatin. Secara praktis, hasil ini dapat diterapkan untuk menghasilkan tablet yang lebih stabil, efektif, dan memiliki bioavailabilitas tinggi.



Hak Cipta: © 2025 oleh penulis. Pemegang lisensi JMF, Institut Kesehatan Karsa Husada Garut, Indonesia. Artikel ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah syarat dan ketentuan lisensi Creative Commons

Atribusi (CC BY-NC-SA) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABSTRAK

Pendahuluan: Atorvastatin merupakan obat golongan statin yang memiliki kelarutan dan kestabilan rendah sehingga bioavailabilitasnya terbatas. Kajian ini bertujuan meninjau berbagai metode formulasi, evaluasi, dan uji stabilitas tablet atorvastatin. **Metode:** Penelitian ini merupakan literature review yang membahas berbagai formulasi dan evaluasi stabilitas tablet atorvastatin dengan sistem pelepasan berbeda. Artikel diperoleh dari *Google Scholar*, *ScienceDirect*, dan *ResearchGate*, kemudian dianalisis berdasarkan metode formulasi, excipien penstabil, serta teknik uji kestabilan. **Hasil:** Metode granulasi kering dengan excipien basa, sistem pelepasan *sustained release* dan *extended release*, serta pembentukan kokristal dengan koformer seperti nikotinamid dan asam askorbat mampu meningkatkan kelarutan, kestabilan, dan bioavailabilitas obat. **Kesimpulan:** kombinasi strategi formulasi dan optimasi desain sediaan merupakan kunci untuk menghasilkan tablet atorvastatin yang stabil dan efektif.

Kata Kunci : Atorvastatin, Kestabilan, Formulasi, *Sustained Release*, *Extended Release*, Kokristal

ABSTRACT

Introduction: Atorvastatin is a statin drug with low solubility and stability, resulting in limited bioavailability. This review aims to examine various formulation methods, evaluations, and stability tests of atorvastatin tablets. **Methods:** This study is a literature review discussing different formulation approaches and stability evaluations of atorvastatin tablets with various release systems. Articles were collected from *Google Scholar*, *ScienceDirect*, and *ResearchGate*, then analyzed based on formulation methods, stabilizing excipients, and stability testing techniques. **Results:** The use of dry granulation with basic excipients, sustained release and extended release systems, as well as cocrystal formation with coformers such as nicotinamide and ascorbic acid, effectively improved the solubility, stability, and bioavailability of atorvastatin. **Conclusion:** The combination of appropriate formulation strategies and optimized dosage design is key to developing atorvastatin tablets that are stable and therapeutically effective.

Keywords: Atorvastatin, Stability, Formulation, *Sustained Release*, *Extended Release*, Cocrystal

PENDAHULUAN

Pemilihan sistem penghantaran obat yang tepat merupakan aspek fundamental dalam pengembangan sediaan farmasi oral karena berpengaruh langsung terhadap efektivitas terapi, kestabilan obat, serta kepatuhan pasien dalam penggunaan obat (Rahmi et al., 2025). Tablet tetap menjadi bentuk sediaan yang paling banyak digunakan karena memiliki keunggulan seperti proses produksi yang sederhana, kestabilan fisik yang tinggi, serta penerimaan

pasien yang baik. Namun, formulasi tablet konvensional tidak selalu mampu mengatasi keterbatasan biofarmasetika dari obat dengan kelarutan rendah dan kestabilan yang sensitif terhadap lingkungan. Salah satu contoh obat yang menghadapi tantangan tersebut adalah atorvastatin kalsium (ATC), yaitu senyawa golongan statin yang berfungsi menghambat enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase sebagai langkah awal dalam biosintesis kolesterol di hati (Simatupang, 2017).

Atorvastatin termasuk dalam kelas II sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS), yang berarti memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutan air yang rendah, sehingga bioavailabilitas oralnya hanya sekitar 14% (Melany, 2018). Untuk mengatasi keterbatasan ini, berbagai pendekatan formulasi dikembangkan, di antaranya pembentukan *cocrystal*, serta sistem pelepasan *extended release* (ER) dan *sustained release* (SR) (Kumar *et al.*, 2018).

Pembentukan *cocrystal* atorvastatin menjadi salah satu strategi yang menjanjikan dalam meningkatkan kelarutan, laju disolusi, serta stabilitas obat. Penelitian oleh Al-Kazemi *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa *cocrystal* atorvastatin yang dibuat dengan coformer seperti glukosamin dan nikotinamid mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi obat secara signifikan dibanding bentuk murninya. Tablet hasil formulasi dengan metode penekanan langsung (*direct compression*) menghasilkan laju disolusi lebih dari 90% dalam waktu 20 menit dan menunjukkan profil pelepasan yang sebanding dengan produk komersial Lipitor®. Selain itu, *cocrystal* juga memperbaiki sifat alir dan kemampuan kompresi serbuk sehingga mendukung proses produksi tablet yang efisien dan seragam.

Penerapan sistem pelepasan SR (*sustained release*) dan ER (*extended release*) juga menjadi strategi penting untuk mengatur kecepatan pelepasan atorvastatin secara perlahan dan konstan, sehingga kadar obat dalam plasma dapat dipertahankan dalam rentang terapeutik yang stabil dalam jangka waktu yang lebih lama. Formulasi jenis ini mampu mengurangi frekuensi pemberian dosis, menekan fluktuasi kadar obat, serta meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien. Sistem ER bahkan dapat mempertahankan pelepasan obat hingga 12–24 jam, menjadikannya pilihan ideal bagi obat dengan waktu paruh pendek seperti atorvastatin (Kumar *et al.*, 2018). Dengan demikian, kombinasi pendekatan *cocrystal* dan teknologi pelepasan terkendali dapat menghasilkan tablet dengan efikasi optimal dan stabilitas yang lebih baik selama penyimpanan (Al-Kazemi *et al.*, 2020).

Proses formulasi tablet atorvastatin tidak hanya berfokus pada peningkatan kelarutan dan pelepasan obat, tetapi juga pada evaluasi parameter fisik dan kimia yang menentukan kualitas sediaan. Evaluasi meliputi pengujian sifat alir serbuk (sudut diam, densitas curah, rasio Hausner, dan indeks kompresibilitas), serta uji pasca-kompresi seperti kekerasan, kerapuhan, keseragaman bobot, waktu hancur, kadar obat, dan profil disolusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet *cocrystal* memiliki sifat alir lebih baik, kekerasan sesuai standar farmakope, waktu hancur cepat, dan pelepasan obat efisien. Formulasi atorvastatin–nicotinamide (F4) bahkan menunjukkan performa terbaik dalam hal kekerasan tablet, ketahanan fisik, serta profil disolusi yang setara dengan produk referensi (Al-Kazemi *et al.*, 2020).

Faktor lain yang tidak kalah penting dalam pengembangan tablet atorvastatin adalah stabilitas obat,

yang menjadi indikator utama dalam menjaga keamanan, efektivitas, dan mutu sediaan selama penyimpanan. Atorvastatin diketahui mudah terdegradasi oleh panas, cahaya, oksigen, dan kelembapan, terutama dalam bentuk amorf. Penelitian oleh Chen *et al.*, (2025) menunjukkan bahwa keberadaan fase amorf pada atorvastatin kalsium menjadi penyebab utama penurunan stabilitas akibat mudahnya oksidasi dan perubahan struktur kristal. Bentuk kristalin Form I memiliki kestabilan tertinggi dan bersifat non-higroskopis, sehingga lebih sesuai untuk penggunaan industri (Salazar-Barrantes *et al.*, 2017). Dalam konteks tablet *cocrystal*, kestabilan juga dipengaruhi oleh kekuatan ikatan antara molekul obat dan coformer. Penyimpanan pada suhu tinggi (40°C dan kelembapan 75% RH) dapat menyebabkan sebagian disosiasi *cocrystal* yang menurunkan laju disolusi, meskipun kadar obat tetap memenuhi spesifikasi farmakope (Al-Kazemi *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian tersebut, kajian ini bertujuan untuk meninjau berbagai metode formulasi, evaluasi, dan uji stabilitas tablet atorvastatin yang meliputi sistem pelepasan *sustained release*, *extended release*, dan *cocrystal* formulation, guna memperoleh sediaan tablet atorvastatin yang stabil, efektif, dan memiliki bioavailabilitas optimal (Chen *et al.*, 2025).

BAHAN DAN METODE

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan kajian literatur naratif yang bertujuan untuk mengidentifikasi, membandingkan, dan menganalisis metode formulasi, evaluasi, serta uji stabilitas sediaan tablet atorvastatin dari berbagai penelitian terdahulu. Artikel yang dianalisis mencakup studi eksperimental mengenai formulasi tablet atorvastatin dengan berbagai pendekatan mulai dari tablet lepas lambat, tablet kombinasi, hingga evaluasi stabilitas bahan aktifnya terhadap faktor lingkungan dan komposisi eksipien.

Sumber dan Pemilihan Literatur

Artikel yang digunakan diambil dari jurnal farmasi internasional bereputasi. Pencarian jurnal dan artikel yang diterbitkan secara online dilakukan melalui *Google Scholar*, *ScienceDirect*, dan *Researchgate* serta penulisan citation menggunakan aplikasi Software *Mendeley*®.

Proses Pengumpulan dan Kajian Literatur Proses

Proses pengumpulan literatur dilakukan melalui penelusuran data yang relevan dengan kata kunci seperti “*atorvastatin tablet formulation*”, “*stability evaluation*”, dan “*pharmaceutical stability testing*”. Setiap artikel kemudian dianalisis untuk mengidentifikasi tujuan penelitian, bahan yang digunakan, metode pembuatan tablet, jenis pengujian yang dilakukan, serta hasil utama yang berkaitan dengan kestabilan fisik dan kimia sediaan.

Tahapan kajian dilakukan dengan membaca menyeluruh setiap bagian metode eksperimen dari jurnal yang terpilih. Data penting seperti teknik formulasi (misalnya *wet granulation*, *dry granulation*, atau *direct compression*), jenis

eksipien, kondisi penyimpanan, serta metode analisis (seperti PXRD, DSC, NIRS, dan HPLC) dikumpulkan dan dibandingkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Atorvastatin merupakan obat golongan statin yang banyak digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase. Namun, kestabilan dan kelarutannya masih menjadi tantangan besar karena sifatnya yang sensitif terhadap panas, cahaya, kelembapan, dan oksidasi. Kondisi ini menyebabkan konversi atorvastatin menjadi bentuk lakton yang tidak aktif secara farmakologis. Oleh karena itu, berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengoptimalkan formulasi dan mempertahankan kestabilan zat aktif dalam sediaan farmasi (Widayanti., 2019).

Upaya pengembangan sediaan atorvastatin dimulai melalui formulasi tablet pelepasan segera dengan metode granulasi kering yang terbukti lebih tepat untuk zat aktif yang tidak stabil terhadap air. Formula yang menggunakan magnesium oksida sebagai alkalizer dan pati pragelatinisasi sebagai pengikat kering menunjukkan waktu hancur cepat, kekerasan dan kerapuhan sesuai, serta pelepasan obat hingga 99% dalam 30 menit. Efek stabilisasi magnesium oksida menjaga pH basa sehingga mencegah konversi atorvastatin menjadi lakton (Anggreli et al., 2024).

Penelitian lain menunjukkan bahwa kompatibilitas antara atorvastatin kalsium dan eksipien berpengaruh terhadap stabilitas sediaan. Analisis DSC dan FTIR menunjukkan bahwa beberapa eksipien seperti MCC dan mannitol memiliki interaksi fisik, sementara *crosscarmellose sodium* dan *crospovidone* memberikan hasil terbaik dengan waktu hancur kurang dari 25 detik dan pelepasan obat lebih dari 80% dalam 20 menit. Profil disolusi mengikuti model Higuchi dan sediaan terbukti stabil selama penyimpanan (Nath dan Roy, 2016).

Pengembangan juga dilakukan pada sediaan gastroretentif untuk memperpanjang waktu pelepasan dan meningkatkan bioavailabilitas. Formulasi dengan docusate sodium (DSS) berhasil menjaga kadar atorvastatin tanpa pembentukan bentuk lakton selama enam bulan serta meningkatkan bioavailabilitas hingga 1,6 kali dibandingkan tablet komersial (Khan dan Dehghan, 2013). Selain itu, penggunaan biopolimer alami dari buah nangka sebagai matriks pelepasan terkendali mampu memperlambat pelepasan atorvastatin hingga 10 jam dan mengikuti model kinetika Higuchi dan Korsmeyer–Peppas (Tangri dan Satheesh Madhav, 2012).

Pendekatan lain dilakukan melalui formulasi tablet bilayer yang menggabungkan atorvastatin (lapisan cepat) dan atenolol (lapisan lambat). Atorvastatin dibuat dalam bentuk kompleks inklusi dengan β - siklodekstrin sehingga kelarutannya meningkat lebih dari 60% dalam dua jam, sementara lapisan atenolol bertahan hingga 12 jam. Kombinasi dua profil pelepasan ini memberikan kestabilan

yang baik serta efisiensi terapi yang lebih optimal (Dey et al., 2014).

Pendekatan formulasi yang lebih mutakhir adalah pembentukan kokristal atorvastatin untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas. Pembentukan kokristal dengan asam suksinat meningkatkan laju disolusi secara signifikan dan membentuk fase kristal baru (Wicaksono et al., 2019). Pendekatan desain eksperimental dengan prinsip *Quality by Design* juga menunjukkan peningkatan kelarutan hampir dua kali lipat, pelepasan obat mencapai 99%, serta kestabilan formulasi yang konsisten. Penggunaan koformer glukosamin dan nikotinamida menghasilkan tablet dengan disolusi setara produk inovator dan kestabilan tinggi selama enam bulan (Al-kazemi et al., 2020).

Koformer asam askorbat dalam pembentukan kokristal atorvastatin terbukti mampu meningkatkan disolusi 1,6 kali lipat dan menurunkan toksisitas hepatik. Selain itu, uji in vivo menunjukkan efek hepatoprotektif serta penurunan kadar kolesterol dan trigliserida. Di sisi lain, penelitian terhadap bentuk padat atorvastatin kalsium trihidrat menegaskan pentingnya kontrol bentuk kristal selama proses manufaktur karena dapat memengaruhi stabilitas dan kelarutan sediaan (Taraka et al., 2022).

Dalam hal analisis kestabilan kimia, berbagai metode *stability-indicating* berbasis RP- HPLC telah dikembangkan. Metode yang mampu memisahkan puncak obat dan produk degradasi menunjukkan linearitas tinggi dan presisi baik, sehingga efektif digunakan dalam pengawasan mutu (Ar-Rayyan, 2024). Evaluasi lebih lanjut menunjukkan bahwa atorvastatin stabil terhadap panas dan basa, tetapi sensitif terhadap kondisi asam dan oksidatif, dengan linearitas $r^2 = 0,9998$ dan akurasi 98–99%. Selain itu, metode yang dikembangkan untuk menganalisis hingga 12 impuritas menunjukkan presisi <2% dan *mass balance* sebesar 99,5%, menegaskan keandalannya dalam uji stabilitas (Chen et al., 2025).

Analisis bentuk kristal juga menunjukkan bahwa kombinasi fase amorf dan kristalin dapat menurunkan stabilitas atorvastatin, sementara bentuk kristal murni menunjukkan titik leleh di atas 151°C dan stabilitas yang lebih baik. *Cocrystal* atorvastatin–isonikotinamid menunjukkan sifat fisik yang baik dengan kompresibilitas tinggi, meski stabilitas termalnya masih perlu ditingkatkan (Wicaksono et al., 2019).

Penggunaan teknik *liquisolid* menggunakan propilen glikol terbukti meningkatkan disolusi lebih dari 70% dalam 30 menit tanpa interaksi kimia yang merugikan. Sementara itu, kombinasi HPMC dan PEG dalam teknik serupa juga mampu meningkatkan kelarutan atorvastatin secara signifikan (Windriyati et al., 2023).

Secara keseluruhan, berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa strategi peningkatan stabilitas dan kelarutan atorvastatin telah berkembang dari pendekatan konvensional menuju rekayasa material dan optimasi formulasi berbasis desain. Pemilihan eksipien basa,

pembentukan kokristal, dan penerapan teknik lquisolid terbukti mampu meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat secara signifikan. Integrasi metode analitik presisi tinggi dengan prinsip *Quality by Design* menjadi kunci penting dalam menghasilkan sediaan atorvastatin yang aman, stabil, dan efisien untuk aplikasi industri farmasi (Windriyati *et al.*, 2023).

KESIMPULAN

Formulasi atorvastatin menggunakan metode granulasi kering dan eksipien basa seperti magnesium oksida terbukti efektif dalam mempertahankan pH sediaan yang stabil dan mencegah konversi obat menjadi bentuk lakton yang tidak aktif. Secara keseluruhan, kombinasi antara pemilihan metode formulasi yang tepat, pemanfaatan eksipien penstabil, serta penerapan teknologi formulasi berbasis *Quality by Design* menjadi kunci utama dalam menghasilkan sediaan tablet atorvastatin yang aman, stabil, dan memiliki bioavailabilitas tinggi untuk penggunaan jangka panjang di bidang farmasi klinis maupun industri.

REFERENSI

- Al-Kazemi, R., Al-Basarah, Y., & Nada, A. (2020). *Atorvastatin cocrystals: Tablet formulation and stability*. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 14(4), 578–586.
- Anggrelia, T. P., Ginting, A. S., Rosyidah, Y. K. I., Istifadah, M., Agustino, F., Rahmawati, D., ... & Mubarak, M. F. (2024). Kajian Penggunaan Matriks Pada Formulasi Tablet Lepas Lambat: Artikel Review. *Jurnal Anestesi*, 2(3), 251-260.
- Ar-Rayyan, C. F. A. P., Oktaviasari, V. W., Tiffany, M. P., Pratiwi, D. A., & Maharani, W. P. (2024). Analisis Aspirin Menggunakan HPLC Dan Pengujian Validasi Metode. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 10(14), 186-212.
- Chen, B., Tang, Z., Zhu, Z., Xiao, Y., Mei, G., & Gong, X. (2025). *Evaluation methods for stability and analysis of underlying causes of instability in Form I atorvastatin calcium drug substance*. *Chemosensors*, 13(7), 1–17.
- Dey, S., Chattopadhyay, S., & Mazumder, B. (2014). *Formulation and evaluation of fixed-dose combination of bilayer gastroretentive matrix tablet containing atorvastatin as fast-release and atenolol as sustained-release*. *BioMed Research International*, 2014, 1–12.
- K. (2020). *Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of atorvastatin calcium*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 12(2), 45–52.
- Khan, F. A., & Dehghan, M. H. (2013). *Enhanced bioavailability of atorvastatin calcium from stabilized self-emulsifying drug delivery system*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 163–171.
- Kumar, S., Prajapati, S. K., Soni, G. C., Singh, B., & Singh, S. (2018). *Sustained release matrix type drug delivery system: A review*. *World Journal of Pharmaceutical and Pharmaceutical Sciences*, 7(2), 152–169.
- Melany Dyah, Sulisty Rini (2018) Pengaruh Sistem Lquisolid dengan Pelarut Propilenglikol Dan Pembawa Avicel Ph 101 Terhadap Karakteristik Tablet Lquisolid Atorvastatin Ca. *Skripsi thesis*, Universitas Wahid Hasyim Semarang.
- Nath dan Roy. (2016). *Compatibility Studies of Atorvastatin Calcium with Selected Excipients by Means of Thermal and FT-IR Spectroscopic Methods for the Development of Immediate Release Tablet*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Reasearch*. 8(3):182-188.
- Rahmi, S., Harahap, N. D., & Tarigan, R. S. P. B. (2025). *Sistem Penghantaran Obat Baru (New Drug Delivery System)*. Jakarta. Nuansa Fajar Cemerlang.
- Salazar-Barrantes, A., Bou-Chacra, N. A., & Löbenberg, R. (2017). *Investigation of polymorphism and solid-state transitions in atorvastatin calcium*. *International Journal of Pharmaceutics*, 528(1–2), 116–127.
- Simatupang, Abraham (2017) *Statin (HMG-CoA reductase inhibitor): Bukti terbaru pengalaman penggunaannya*. Documentation. Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Indonesia, Jakarta.
- Tangri, P., & Satheesh Madhav, N. V. (2012). *Formulation and evaluation of atorvastatin loaded extended release tablets*. *Der Pharmacia Lettre*, 4(3), 833–839.
- Taraka, S. K. K., Pasala, P. K., Sahoo, R. K., Laddha, U. D., Khairnar, S. J., Bendale, A. R., & Rudrapal, M. (2022). *Atorvastatin ascorbic acid co-crystal strategy to improve the safety and efficacy of atorvastatin*. *Pharmacia* 69 (2): 295–302.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., Siswandono., & Siswoyo, T.A. (2019). *Preparation and Characterization of a Novel Cocrystal of Atorvastatin Calcium with Succinic Acid Coformer*. *Indonesian Journal of Chemistry*, 19(3), 660-667.
- Widayanti, Farrah Nur . (2019). Pengaruh ekstrak kombinasi *Cinnamomum burmannii* dan *Eleutherine bulbosa* terhadap kadar kolesterol total secara in vivo dan in silico. *Undergraduate thesis*, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Windriyati, Y. N., Rini, M. D. S., Anggara, D. A., & Fitriani, N. (2023). Formulasi tablet likuisolid kalsium atorvastatin dengan pelarut propilenglikol dan beberapa bahan pembawa. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 19(2), 169-181.