

SKRIPSI

VALIDASI METODE KCKT PADA UJI DISOLUSI TABLET ANTIHIPERTENSI KOMBINASI VALSARTAN-AMLODIPIN



FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2015

SKRIPSI

VALIDASI METODE KCKT PADA UJI DISOLUSI TABLET ANTIHIPERTENSI KOMBINASI VALSARTAN-AMLODIPIN



FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2015

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul :

VALIDASI METODE KCKT PADA UJI DISOLUSI TABLET ANTIHIPERTENSI KOMBINASI VALSARTAN-AMLODIPIN

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet, *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga atau media lain untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi skripsi/karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 18 Agustus 2015

Rr. Rani Widya Samara

NIM 051111033

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rr. Rani Widya Samara

NIM : 051111033

Fakultas : Farmasi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul :

VALIDASI METODE KCKT PADA UJI DISOLUSI TABLET ANTIHIPERTENSI KOMBINASI VALSARTAN-AMLODIPIN

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini menggunakan data fiktif atau merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 18 Agustus 2015

Rr. Rani Widya Samara

NIM 051111033

Lembar Pengesahan

**VALIDASI METODE KCKT PADA UJI
DISOLUSI TABLET ANTIHIPERTENSI
KOMBINASI VALSARTAN-AMLODIPIN**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana
Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2015**

Oleh :

Rr. RANI WIDYA SAMARA

NIM. 051111033

Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

Prof.Dr.M.Yuwono,M.S.,Apt.
NIP. 196005051986011003

Setyo Prihatiningtyas,M.Sc.,Apt.
NIP. 198204112006042001

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan ilmu, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan naskah skripsi yang berjudul **“VALIDASI METODE KCKT PADA UJI DISOLUSI TABLET ANTIHIPERTENSI KOMBINASI VALSARTAN-AMLODIPIN”** dengan sebaik-baiknya untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga pada tahun 2015. Dalam proses penyelesaian penelitian maupun penyusunan naskah skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu, ungkapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis tujukan kepada :

1. Prof. Dr. rer. nat. H. Moch. Yuwono, M.S., Apt. dan Setyo Prihatiningtyas, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah membimbing dengan sabar dan selalu memberikan ilmu, nasehat, saran, motivasi, serta dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak. dan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Dr. Hj. Umi Athijah, M.S., Apt. atas kesempatan yang telah diberikan untuk mengikuti dan menyelesaikan program pendidikan sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Dr. Suko Hardjono, M.S., Apt. dan Drs. Achmad Toto Poernomo, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran sehingga penyusunan skripsi ini menjadi lebih baik.

4. Siswanto Tanuatmojo., S.Si., Apt. selaku manajer *Reasearch and Development* PT. Interbat atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan untuk menyelesaikan penelitian ini, dan Fransiska Oktavia, S.Farm., Apt., Mbak Made, Mbak Triyas, serta seluruh staf analis R&D PT. Interbat yang telah membimbing dan memberi dukungan kepada penulis selama penelitian.
5. Drs. Hari Harnowo dan Ir. Purwaningsih selaku orang tua, kakak Anggra dan Radikha, S.AB, serta Hisyam Wardana Yudhistira, S.T. yang senantiasa memberikan doa, nasehat, dan dukungan selama penyusunan skripsi ini.
6. Teman-teman tim seperjuangan (Adin, Aisyah, Mona, Tri), ATB, serta sahabat penulis (Adit, Ananto, Arina, Arlita, Astrid, Dinda, Edy, Nisa, Rizda, Tara, Tia, Utari, Yaya), mas Afif, mas Ageng terima kasih atas kerjasama dan dukungan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam kelancaran penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Dalam penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari segala keterbatasan penulis. Oleh sebab itu, penulis senantiasa mengharap dan menerima adanya masukan serta saran yang membangun demi meningkatkan kualitas skripsi ini. Selanjutnya, besar harapan penulis agar skripsi ini dapat bermanfaat dan memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Surabaya, 19 Agustus 2015

Penulis,

Rr. Rani Widya Samara

RINGKASAN

VALIDASI METODE KCKT PADA UJI DISOLUSI TABLET ANTIHIPERTENSI KOMBINASI VALSARTAN-AMLODIPIN

Rr. Rani Widya Samara

Prevalensi hipertensi di Indonesia terus meningkat setiap tahunnya. Terapi kombinasi antihipertensi valsartan dan amlodipin dinyatakan lebih efektif untuk menurunkan tekanan darah daripada penggunaannya secara tunggal. Pemerintah menjamin mutu obat yang beredar dengan mempersyaratkan beberapa kriteria untuk memperoleh izin edar, salah satunya wajib uji ekivalensi. Uji ekivalensi *in vivo* meliputi uji bioavailabilitas dan farmakodinamik komparatif, sedangkan uji ekivalensi *in vitro* meliputi uji disolusi terbanding yaitu uji disolusi komparatif. Uji disolusi secara *in vitro* memiliki peranan penting dalam pengembangan formulasi obat dan kontrol kualitas, serta dapat digunakan untuk memonitor konsistensi dan stabilitas produk obat. Langkah awal untuk menentukan bioekivalensi suatu produk obat baru adalah memastikan apakah metode analisis pada uji disolusi yang digunakan sudah sesuai. Validasi metode analisis memegang peranan penting untuk mencapai tujuan tersebut karena hasil dari metode analisis yang tervalidasi dapat digunakan untuk menentukan kualitas dan konsistensi hasil analisis. Validasi metode uji disolusi meliputi penentuan spesifisitas, linieritas, presisi, akurasi, stabilitas, dan *robustness*.

Teknik kromatografi yang paling umum digunakan untuk uji disolusi adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) fase terbalik yang memiliki fase diam bersifat non polar dan fase gerak bersifat polar. Valsartan memiliki $\log P = 4,74$ dan amlodipin memiliki $\log P = 3,00$, sehingga secara teoritis amlodipin akan terelusi terlebih dahulu dan valsartan akan teretensi dalam kolom akibat perbedaan sifat polaritasnya.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memperoleh metode analisis yang valid pada uji disolusi pada tablet kombinasi valsartan dan amlodipin dengan menggunakan KCKT. Metode analisis untuk uji disolusi tablet kombinasi valsartan dan amlodipin belum terdapat pada kompendia, dan dalam penelitian ini dilakukan validasi terhadap metode analisis uji disolusi tablet valsartan dan amlodipin yang diadopsi dari USP Forum tahun 2014. Instrumen yang digunakan adalah KCKT, dengan fase gerak asetonitril : air : asam

trifluoroasetat (50:50:0.2 v/v/v), kecepatan alir 1,2 ml/menit, volume penyuntikan 10 μ l, kolom Phenomenex Luna 5 μ m *Phenyl-Hexyl* 150 x 4,6 mm, suhu kolom 40°C, dan detektor UV dengan panjang gelombang 230 nm.

Pada uji spesifisitas dilakukan penyuntikan larutan standar valsartan-amlodipin, serta larutan plasebo dalam media disolusi ke sistem KCKT, dan diperoleh kromatogram yang menunjukkan bahwa tidak ada puncak lain yang muncul pada waktu retensi valsartan dan amlodipin. Selanjutnya dilakukan uji linieritas dengan menyuntikkan larutan standar valsartan-amlodipin dengan kadar yang berbeda secara bertingkat ke sistem KCKT, sehingga diperoleh persamaan regresi untuk valsartan yaitu $y = 22535,93x - 3497,75$ dengan $r = 0,9999$ dan $V_{xo} = 0,44\%$, dan persamaan regresi untuk amlodipin yaitu $y = 17874,50x - 5239,80$ dengan $r = 0,9992$ dan $V_{xo} = 2,40\%$. Hasil tersebut menunjukkan adanya hubungan yang linier antara konsentrasi valsartan maupun amlodipin dengan area yang diperoleh.

Akurasi dilakukan dengan metode *spiked placebo recovery*, menggunakan tiga kadar yang berbeda dengan masing-masing tiga kali replikasi. Rata-rata persen perolehan kembali yang didapatkan yaitu 99,51% untuk valsartan dan 99,18% untuk amlodipin. Untuk penentuan presisi (*repeatability*) digunakan data dari akurasi yang menghasilkan nilai RSD *recovery* tidak lebih dari 2,0%. Sedangkan pada penentuan presisi antara dilakukan dengan metode *spiked placebo recovery*, menggunakan satu kadar dengan enam kali replikasi, dan analisis dilakukan oleh dua analis yang berbeda serta dua alat yang berbeda. Hasil yang diperoleh yaitu selisih nilai rata-rata disolusi valsartan maupun amlodipin pada analis pertama dan analis kedua tidak lebih dari 10%.

Penentuan stabilitas dilakukan dengan menyuntikkan larutan standar valsartan-amlodipin ke sistem KCKT setiap interval waktu tertentu, dan diperoleh hasil bahwa valsartan dan amlodipin masih stabil dalam waktu 300 menit, ditunjukkan dengan kadar yang masih berada dalam rentang 98%-102% (USP XXXVII, 2014). Penentuan *robustness* dilakukan dengan mengubah kondisi analisis, yaitu laju alir sebesar $\pm 0,2$ ml/menit. Hasil yang diperoleh menunjukkan nilai resolusi $> 2,0$, RSD area $< 2,0\%$, *tailing factor* $< 2,0$ dan *theoretical plate* ≥ 2000 .

Berdasarkan hasil yang diperoleh, metode ini telah memenuhi persyaratan validasi yang ditetapkan dalam USP XXXVII, meliputi spesifisitas, linieritas, akurasi, presisi, stabilitas, dan *robustness*.

Metode yang telah tervalidasi ini dapat digunakan sebagai alternatif untuk analisis rutin pada uji disolusi tablet antihipertensi kombinasi valsartan-amlodipin.

