

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Hipertensi merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya peningkatan tekanan darah arteri yang persisten. Peningkatan tekanan darah merupakan faktor resiko yang paling signifikan untuk terjadinya penyakit kardiovaskular (Dipiro *et al.*, 2008). Berdasarkan RISKESDAS tahun 2013 dikatakan bahwa terjadi peningkatan prevalensi hipertensi berdasarkan wawancara dari 7,6% pada tahun 2007 menjadi 9,5% pada tahun 2013 (Depkes RI, 2013).

Valsartan merupakan *Angiotensin II Receptor Blockers* tipe 1 yang selektif dan berpotensi menghambat total efek angiotensin, sehingga resistensi perifer menurun dan terjadi penurunan aldosteron yang menghambat reabsorpsi natrium, memicu diuresis sehingga tekanan darah menurun (Katzung *et al.*, 2013; Aaronson *et al.*, 2008). Amlodipin merupakan obat antihipertensi golongan *Calcium Channel Blocker (CCB)* yang bekerja dengan menginhibisi influks kalsium ke dalam sel otot polos arteri, merelaksasi otot polos pada dinding arteri, menurunkan resistensi perifer, sehingga tekanan darah menurun (Katzung *et al.*, 2013; Celebier *et al.*, 2010).

Terapi kombinasi dengan valsartan dan amlodipin lebih efektif untuk menurunkan tekanan darah daripada penggunaannya secara tunggal (Fogari *et al.*, 2007). Pada penelitian dengan metode *randomized, double-blind, multicenter study*, pasien hipertensi dengan tekanan darah yang tidak terkontrol dengan monoterapi

antihipertensi diberikan terapi kombinasi amlodipin/valsartan. Hasilnya, tekanan darah dari 72.7 % - 74.8% pasien terkontrol dengan pemberian amlodipin/valsartan 10/160 mg maupun 5/160 mg (Allemann *et al.*, 2008).

Pemerintah menjamin mutu obat yang beredar dengan mempersyaratkan beberapa kriteria untuk memperoleh izin edar, salah satunya dalam Peraturan Menteri Kesehatan RI No.10101MENKES/PER/XI/2008 Tentang Registrasi Obat, bahwa obat harus memiliki mutu yang memenuhi syarat Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), spesifikasi dan metoda pengujian terhadap semua bahan yang digunakan, serta produk jadi dengan bukti yang sah (Depkes RI, 2008). Peraturan Kepala BPOM RI No.HK.03.1.23.12.11.10217 tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekuivalensi juga mempersyaratkan obat *copy* yang masih dalam proses registrasi wajib melakukan uji ekuivalensi. Uji ekuivalensi adalah uji *in vivo* dan/atau *in vitro* untuk menentukan ekuivalensi antara obat *copy* dengan obat komparator. Uji ekuivalensi *in vivo* meliputi uji bioavailabilitas dan farmakodinamik komparatif, sedangkan uji ekuivalensi *in vitro* meliputi uji disolusi terbanding yaitu uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat *copy* dengan obat *innovator*/komparator (BPOM, 2011).

Uji disolusi dan penetapan kadar zat khasiat merupakan faktor penting dalam pengendalian mutu obat, dan uji ini dipersyaratkan pada produk farmasi yang berbentuk tablet (Raini *et al.*, 2010). Mutu suatu tablet ditentukan dari beberapa parameter fisik yang harus dipenuhi, antara lain penetapan kadar, kekerasan tablet, friabilitas, waktu hancur, dan disolusi (Isnawati *et al.*, 2003). 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 (Zhang *et al.*, 2010).

Langkah awal untuk menentukan bioekivalensi suatu produk obat baru adalah memastikan apakah metode uji disolusi yang digunakan sudah sesuai (Conner *et al.*, 2011). Tujuan dari uji disolusi dapat dipenuhi bila telah dilakukan validasi uji disolusi untuk memastikan bahwa sistem yang digunakan dapat memberikan hasil yang tepat, akurat, dan reproduibel. 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 (Huber, 2007). Validasi uji disolusi dapat dibedakan menjadi dua bagian, yaitu validasi alat dan validasi *performance parameters* terutama presisi. Presisi sangat penting untuk menentukan realibilitas data yang diperoleh dari uji disolusi (Kulkarni *et al.*, 2012). Secara umum, pengembangan dan validasi terhadap prosedur disolusi telah dijabarkan dalam USP XXXVII tahun 2014, Bab 1092. Validasi metode uji disolusi meliputi penentuan spesifisitas, linieritas, presisi, akurasi, stabilitas, dan *robustness* yang dilakukan pada masing-masing bahan aktif apabila suatu produk obat mengandung lebih dari satu bahan aktif (USP XXXVI, 2014).

Teknik kromatografi yang paling umum digunakan untuk uji disolusi adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) fase terbalik, dan perkembangan KCKT sangat intensif beberapa tahun ini (Gandjar dan Rohman, 2010; Watson, 2000). KCKT merupakan teknik pemisahan yang paling banyak digunakan karena memiliki kelebihan dalam hal sensitivitas, selektivitas, sesuai untuk pemisahan

senyawa *nonvolatile* atau senyawa termolabil, dan penggunaan untuk analit yang luas (Skoog *et al.*, 1998).

Valsartan memiliki nilai $\log P = 4,74$ (Dörwald, 2013) dan amlodipin memiliki nilai $\log P = 3,00$ (Ananchenko *et al.*, 2012), dimana $\log P$ menyatakan rasio kelarutan suatu komponen dalam solven non polar terhadap solven polar. Semakin besar nilai $\log P$, maka komponen tersebut bersifat semakin non polar (Steele dan Austin, 2009). Kromatografi fase balik memiliki fase diam non polar dan fase gerak yang polar, sehingga komponen polar akan terelusi terlebih dahulu dan komponen non polar akan teretensi lebih lama di dalam kolom (Vidya, 2009). Valsartan dan amlodipin akan mengalami pemisahan di dalam kolom karena perbedaan polaritasnya. Secara teoritis, amlodipin yang memiliki nilai $\log P$ lebih kecil daripada valsartan akan terelusi terlebih dahulu dan menghasilkan waktu retensi yang lebih cepat.

Metode analisis pada uji disolusi tablet kombinasi valsartan dan amlodipin terdapat pada USP Forum menggunakan instrumen KCKT dan detektor UV-Vis, dan menghasilkan waktu retensi amlodipin dan valsartan adalah 2.5 dan 4 menit (USP Forum, 2014). Metode uji disolusi pada sebuah penelitian menggunakan instrumen KCKT menghasilkan waktu retensi amlodipin dan valsartan pada 5.3 dan 2.2 menit (Inglot *et al.*, 2013). Metode lain pada sebuah jurnal menggunakan instrumen KCKT dengan detektor UV menghasilkan waktu retensi amlodipin dan valsartan pada 7.1 dan 3.4 menit (Celebier *et al.*, 2010). Pada penelitian ini digunakan metode yang terdapat pada USP Forum.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan validasi terhadap metode uji disolusi tablet kombinasi valsartan dan

amlodipin untuk mendapatkan metode yang sesuai dan efisien, serta memastikan bahwa metode tersebut dapat memberikan hasil yang tepat, akurat, dan reproduibel. Dengan tervalidasinya metode analisis uji disolusi tablet kombinasi valsartan dan amlodipin, maka tujuan uji disolusi sebagai salah satu faktor penting dalam pengendalian mutu obat akan dapat dicapai.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka dapat diambil suatu permasalahan sebagai berikut:

Apakah metode KCKT untuk uji disolusi tablet kombinasi valsartan-amlodipin memenuhi persyaratan validasi (spesifisitas, linieritas, akurasi, presisi, stabilitas, *robustness*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk memperoleh metode analisis yang valid untuk uji disolusi pada tablet kombinasi valsartan-amlodipin dengan menggunakan KCKT.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh metode analisis uji disolusi tablet kombinasi valsartan-amlodipin yang memenuhi persyaratan validasi metode sehingga dapat digunakan sebagai metode analisis rutin pada uji disolusi tablet kombinasi valsartan dan amlodipin