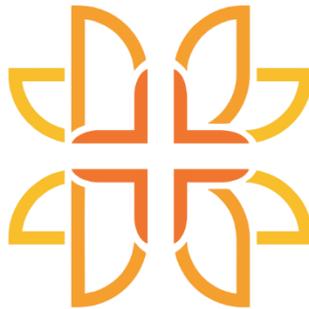


**REVIEW ARTIKEL ANALISIS AMLODIPIN PADA TABLET DENGAN  
METODE KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI (KCKT)**

**ARTIKEL ILMIAH**

**Laporan Tugas Akhir**

**Bayu Anjasmara  
191FF04009**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**REVIEW ARTIKEL ANALISIS AMLODIPIN PADA TABLET DENGAN  
METODE KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI (KCKT)**

**ARTIKEL ILMIAH**

**Laporan Tugas Akhir**

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Bayu Anjasmara  
191FF04009**

Bandung, 17 Juli 2021

Menyetujui,

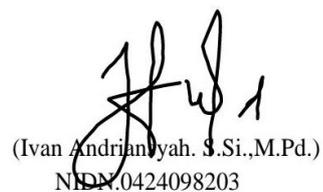
Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



**(Emma Emmawati, M.Si.)**

NIDN. 0416037005



**(Ivan Andrianyah, S.Si.,M.Pd.)**  
NIDN.0424098203

## **ABSTRAK**

### **REVIEW ARTIKEL ANALISIS AMLODIPIN PADA TABLET DENGAN METODE KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI (KCKT)**

**Oleh :**

**Bayu Anjasmara  
191FF04009**

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular dengan gejala adanya gangguan pada mekanisme regulasi tekanan darah. Obat antihipertensi yang paling sering digunakan yaitu amlodipine. Perlu dilakukan penetapan kadar amlodipin untuk mengetahui dosis yang tepat dan memberikan efek yang dikehendaki serta meminimalkan efek samping dari amlodipin bagi penggunaannya. Salah satu persyaratan mutu adalah kadar yang terkandung harus memenuhi persyaratan kadar. Penetapan kadar Amlodipin dapat dilakukan menggunakan KCKT. Review artikel ini bertujuan mengetahui fase gerak manakah yang optimal yang dapat menghasilkan hasil analisis yang maksimal. Metode pada penelitian ini menggunakan pendekatan literatur review yang berfokus pada evaluasi fase gerak dan hasil penelitian pada beberapa artikel sebelumnya yang berkaitan dengan analisis kadar amlodipin dengan metode KCKT. Fase diam yang dipakai adalah kolom C18 dan diketahui kolom bersifat non polar. Sedangkan fase gerak yang digunakan adalah methanol (CH<sub>3</sub>OH), air (H<sub>2</sub>O), asetonitril (CH<sub>3</sub>CN) dan buffer. Proses pemisahan pada kolom yaitu komponen non polar akan menempel dan tertahan di kolom karena kolom bersifat non polar. Sedangkan yang bersifat polar akan terus mengalir. Dari hasil yang didapat diketahui bahwa komposisi fase gerak yang paling bagus untuk melakukan penetapan kadar amlodipine dengan metode KCKT adalah metanol, asetonitril, air dengan perbandingan (40:50:10).

**Kata Kunci :** hipertensi, amlodipin, KCKT

## **ABSTRACT**

### **ARTICLE REVIEW OF AMLODIPIN ANALYSIS ON TABLETS WITH HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATIGRAPHY (HPLC) METHOD**

**By :**

**Bayu Anjasmara**

**191FF04009**

*Hypertension is a cardiovascular disease with symptoms of disturbances in the mechanism of blood pressure regulation. The most commonly used antihypertensive drug is amlodipine. It is necessary to determine amlodipine levels to determine the right dose and provide the desired effect and minimize the side effects of amlodipine for users. One of the quality requirements is that the content contained must meet the content requirements. Amlodipine levels can be determined using HPLC. This article review aims to find out which mobile phase is optimal which can produce maximum analysis results. The method in this study uses a literature review approach that focuses on the evaluation of the mobile phase and the results of studies in several previous articles related to the analysis of amlodipine levels using the HPLC method. The stationary phase used is column C18 and it is known that the column is non-polar. While the mobile phase used is methanol (CH<sub>3</sub>OH), water (H<sub>2</sub>O), acetonitrile (CH<sub>3</sub>CN) and buffer. The separation process in the column is that non-polar components will stick and be stuck in the column because the column is non-polar. While the polar ones will continue to flow. From the results obtained, it is known that the best composition of the mobile phase for determining amlodipine levels using the HPLC method is methanol, acetonitrile, and water in a ratio (40:50:10).*

*Keywords: hypertension, amlodipine, HPLC*

## KATA PENGANTAR

*Alhamdulillah*, Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat, hidayah, dan inayah-Nya berupa kesempatan dan pengetahuan sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan tugas akhir yang berjudul “**Review Artikel Analisis Amlodipin Pada Tablet Dengan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)**”. Laporan tugas akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Strata I pada Program Studi Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung.

*Alhamdulillah* dengan doa dan usaha yang keras serta bantuan dari berbagai pihak akhirnya laporan tugas akhir ini dapat terselesaikan. Penulis berharap semoga laporan tugas akhir ini bisa menambah pengetahuan para pembaca. Namun terlepas dari itu, penulis memahami bahwa laporan tugas akhir ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis sangat mengharapkan kritik serta saran yang bersifat membangun demi terciptanya laporan tugas akhir selanjutnya yang lebih baik lagi. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih setulus-tulusnya kepada semua pihak yang telah membantu baik dalam proses penelitian maupun selama penulisan. Ucapan terima kasih ini disampaikan kepada:

1. Ibu Emma Emmawati, M.Si. dan Bapak Ivan Andriyansah, M.Pd selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, arahan, menemani dan mendoakan selama penyusunan laporan tugas akhir ini.
2. Bapak/Ibu dosen yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas ilmu yang telah diberikan selama masa studi.
3. Kedua orang tua saya Bapak Kadri dan Ibu Yuliati yang telah memberikan doa, semangat dan dukungan baik moral maupun materi.
4. Sahabat-sahabat saya, vovi, bli yasa, bang james, nurani, diana, ella, mesyi, fatim, utari, febby, dessy, adam, benny, fikri, ridwan, oja, caca yang memberikan semangat, menemani, dan mendoakan.
5. Teman-teman angkatan 2019 yang selalu mendukung, meluangkan waktunya untuk memberikan partisipasi dan mendoakan.
6. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Semoga bantuan Bapak/Ibu dan teman-teman mendapatkan balasan dari Allah SWT. Penulis berharap semoga laporan tugas akhir ini bisa menambah menambah pengetahuan para pembaca. Namun terlepas dari itu, penulis memahami bahwa laporan tugas akhir ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis sangat mengharapkan kritik

serta saran yang bersifat membangun demi terciptanya laporan tugas akhir selanjutnya yang lebih baik lagi.

Bandung, Juli 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized 'B' followed by a cursive name.

Penulis

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
ABSTRAK .....	iii
<i>ABSTRACT</i> .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG .....	xii
BAB I. PENDAHULUAN .....	13
1.1. Latar belakang.....	13
1.2 . Rumusan Masalah .....	15
1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian .....	15
1.3.1. Tujuan.....	15
1.3.2. Manfaat Penelitian.....	15
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	16
2.1. HIPETENSI .....	16
2.1.1 Klasifikasi Hipertensi .....	17
2.1.2. Etiologi Hipertensi .....	18
2.1.3. Obat Antihipertensi .....	18
2.2. AMLODIPIN BERSILAT .....	18
<b>Gambar 2.1</b> Struktur kimia Amlodipin bersilat.....	18
2.3. KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI .....	19
2.3.1. Cara Kerja KCKT.....	20
2.3.2. Instrumentasi KCKT .....	20
2.3.3. Fase Gerak .....	23
2.3.4. Fase Diam .....	23
2.3.5. Falidasi Metode Analisis .....	24
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	27
3.1. Waktu Penelitian.....	27
3.2. Subyek Penelitian .....	27
3.3 Metode Pengumpulan Data.....	27

3.4. Bahan.....	28
3.5. Analisis Data.....	28
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN.....	29
BAB V. Hasil Artikel Ilmiah Literatur dan Pembahasan.....	31
5.1. Hasil artikel ilmiah .....	31
5.2. Pembahasan.....	31
BAB VI. SIMPULAN.....	36
DAFTAR PUSTAKA .....	37

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Hasil Temuan Jurnal.....	31
Tabel 5.1 Analsis Amlodipine dengan metode KCKT dengan berbagai perbandingan fase gerak.....	24

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur kimia Amlodipin bersilat .....	18
Gambar 4.1 Skema Tahapan Pencarian Artikel Ilmiah.....	28
Gambar 5.1 Struktur kimia Amlodipin bersilat .....	30

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi .....	38
Lampiran 2 <i>Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line</i> .....	39

## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

<b>SINGKATAN</b>	<b>MAKNA</b>
DALY	Disability Adjusted Life Years
CCB	Calcium Channel Blocker
KCKT	Kromatografi Cair Kinerja Tinggi
JNT	Joint National Commitee
ODS	Oktadesil Silika
LoD	Limit of Detection
LoQ	Limit of Quantification

## **BAB I. PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar belakang**

Hipertensi merupakan suatu keadaan di mana terjadi peningkatan pada tekanan darah sistolik serta diastolik sebesar lebih dari atau sama dengan 140/90 mmHg. Gejala dari hipertensi biasanya termanifestasikan dengan meningkatnya tekanan darah secara tiba-tiba, kejang-kejang, pusing atau sakit kepala hebat, bahkan hingga terjadi gangguan kesadaran (Yonata and Pratama, 2016). Hipertensi adalah salah satu faktor resiko pada mayoritas kasus arteri coroner. Akan tetapi dengan pengobatan yang tepat, tekanan darah dapat diturunkan, sehingga mereduksi risiko terjadinya stroke, gagal jantung, kejadian coroner, serta gagal ginjal. Patogenesis dari hipertensi disebabkan oleh beberapa faktor yakni peningkatan curah jantung dan resistensi perifer, vasokonstriksi, serta penurunan vasodilatasi. Ginjal yang berfungsi mengontrol tekanan darah, natrium, sekresi renin, dan ekskresi air, juga dapat memberikan pengaruh terhadap tekanan pembuluh darah dan ketidakseimbangan elektrolit. Mekanisme saraf seperti sistem saraf simpatik dan sistem endokrin juga masuk dalam mengontrol tekanan darah. Sebab itulah maka sistem tersebut menjadi target terapi obat dalam menangani kasus hipertensi dengan cara menurunkan tekanan darah (Gormer, 2007).

Hipertensi termasuk ke dalam salah satu masalah kesehatan yang dapat ditemukan di seluruh dunia sebab menjadi faktor risiko utama dari penyakit kardiovaskular dan stroke. Berdasarkan data yang dihimpun oleh DAILY, ditemukan bahwa tekanan darah menjadi penyebab 7,5 juta kematian di seluruh dunia atau jika dipersentasekan menjadi 12,8% dari seluruh total kematian, serta 57 juta yang disesuaikan dengan kecacatan (DALY). Dari 2011 hingga 2012, data dari seluruh orang dewasa di Amerika Serikat, ditemukan sekitar 25% dari mereka memiliki tekanan darah tinggi dan tidak ada perbedaan antara perempuan dan laki-laki, namun prevalensi kejadiannya konsisten meningkat seiring dengan penambahan usia yakni sebesar 5% pada individu dengan rentang usia 20 – 39 tahun, 26% pada individu dengan rentang usia 40-59 tahun, serta mencapai 59,6% pada individu dengan rentang usia di atas 60 tahun (Yulanda *et al.*, 2017).

Data di Indonesia menunjukkan bahwa hipertensi menyumbang penyebab kematian sebesar 6,7%, nomor tiga setelah strok dan tuberculosis. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Balitbangkes tahun 2013 menyatakan bahwa terjadi peningkatan prevalensi

pada penyakit hipertensi, yang di tahun 2007 hanya sebesar 7,6% namun meningkat pada tahun 2013 menjadi 9,5% (Kemenkes RI, 2013).

Jumlah penderita hipertensi di Indonesia selalu meningkat setiap tahunnya, hal ini menyebabkan semakin meningkatnya permintaan produksi obat antihipertensi. Amlodipine merupakan obat hipertensi yang paling tinggi permintaannya sebab paling sering digunakan. Nama kimia amlodipine besylate atau turunan garamnya adalah aminoethoxymethyl-4-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl 1,4 Dihydropyridine benzene sulfonate. Amlodipine memiliki mekanisme kerja sebagai calcium channel blocker (CCB). Amlodipine berperan dalam menghambat ion kalsium masuk ke dalam otot polos pembuluh darah dan miokardium, yang dapat mereduksi tekanan darah. Selain itu, amlodipine juga memiliki kemampuan dalam mengobati angina pectoris dengan mekanisme kerja yaitu meningkatkan aliran darah miokard (Ahsan and Khan, 2017). Amlodipin Besilat merupakan obat hipertensi golongan penghambat kanal kalsium yang merangsang aktivitas vasodilator dengan mekanisme kerja mereduksi kalsium yang masuk dalam sel dinding arteri dengan mengganggu saluran kalsium dalam membran sel otot polos pembuluh darah (walker, 2012). Disamping obat amlodipin yang sering digunakan untuk mengobati hipertensi, obat ini juga memiliki beberapa efek samping untuk penggunaannya diantaranya yaitu sakit kepala, merasa lelah, pusing, mual, pembengkakan tungkai dan jantung berdebar. Karena itulah, penetapan kadar amlodipin diperlukan guna mendapatkan dosis yang tepat dan meminimalkan efek samping yang dikehendaki serta meminimalkan efek samping dari amlodipin bagi penggunaannya. Salah satu persyaratan mutu yang ditetapkan ialah bahwa kadar yang terkandung di dalamnya wajib memenuhi persyaratan kadar sebagaimana tertulis dalam ketentuan Farmakope Indonesia maupun buku resmi yang lainnya. Mengacu pada Farmakope Indonesia tahun 2020, diketahui bahwa penetapan kadar Amlodipin dilakukan menggunakan KCKT dengan fase gerak Dapar pH 3,0-Metanol P-Asetonitril P (50:35:15) (Kementerian Kesehatan RI, 2020)

Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dapat memberikan beberapa keuntungan yakni daya pisah baik, peka, perangkat dapat dipergunakan secara kuantitatif dan otomatis, cepat, serta kolom dapat dipakai berulang kali (Hapsari and Ritohardoyo, 2013). Metode KCKT banyak dilakukan untuk menetapkan dan mengidentifikasi suatu zat secara efektif sebab mekanisme kerja dari KCKT di mana KCKT memisahkan analit berdasarkan kepolarannya (Gandjar dan Abdul, 2012).

Pesatnya perkembangan obat antihipertensi di Indonesia yang salah satunya tablet amlodipin serta pentingnya pemantauan kadar obat untuk menjamin keamanan, manfaat, dan dapat diterima oleh pasien dan penetapan kadar tablet amlodipin. Banyak penelitian tentang penetapan kadar amlodipin dengan metode KCKT dengan fase gerak yang variatif. Oleh karena itu, review ini bertujuan guna mengetahui fase gerak manakah yang optimal yang dapat menghasilkan hasil analisis yang maksimal.

## **1.2 . Rumusan Masalah**

Bagaimana komposisi fase gerak yang paling baik untuk melakukan penetapan kadar amlodipin dengan metode KCKT?

## **1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan**

Mengetahui komposisi fase gerak yang baik untuk penetapan kadar amlodipin dengan metode KCKT

### **1.3.2. Manfaat Penelitian**

Kuntungan teoritis: Saya berharap penelitian ini dapat berkontribusi dalam memberikan pengetahuan mengenai metode analisis untuk menentukan kadar amlodipine.

Manfaat metodologis: Saya berharap penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar analisis kuantitatif amlodipine.

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. HIPERTENSI**

Hipertensi adalah suatu kondisi di mana terjadi peningkatan tekanan darah dalam jangka panjang dalam pembuluh darah. Hal tersebut disebabkan oleh jantung yang memompa darah terlalu keras demi memenuhi oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan oleh tubuh. Apabila keadaan tersebut terus berlanjut, maka dapat berisiko mengganggu fungsi organ yang lain, misalnya jantung dan ginjal (Kemenkes RI, 2013)

Menurut data yang dihimpun oleh World Health Organization (WHO) pada tahun 2011, prevalensi penderita hipertensi adalah sebesar 1 miliar jiwa di seluruh dunia di mana 2/3 dari total jumlah tersebut merupakan individu yang berasal dari negara berkembang dengan penghasilan rendah hingga menengah. Prevalensi tersebut diprediksikan akan terus meningkat secara tajam hingga pada tahun 2025 prevalensinya mencapai 29% dari seluruh orang dewasa di dunia. Data dari Kemenkes RI (2014) menyatakan bahwa terdapat 8 juta kematian akibat hipertensi di seluruh dunia setiap tahunnya, di mana Asia Tenggara menyumbang 1,5 juta di antaranya yang berarti bahwa 1/3 penduduk Asia Tenggara menderita tekanan darah tinggi, yang dapat meningkatkan beban biaya pengobatan (Kemenkes.RI, 2014).

Menurut Rikesdas 2013, prevalensi hipertensi di Indonesia adalah sebesar 25,8% di mana kejadian hipertensi paling banyak ditemukan terjadi di Bangka Buri, Dongdao (30,9%), sedangkan Papua adalah tempat dengan prevalensi hipertensi terendah 16,8%. Mengacu pada data tersebut, dari 25,8% penduduk Indonesia yang menderita hipertensi, individu yang terdiagnosis hanyalah sebesar 1/3 di antaranya sedangkan 2/3 lainnya tidak terdiagnosis. Hal tersebut berarti bahwa mayoritas individu penderita hipertensi tidak menyadari bahwa dirinya merupakan penderita hipertensi yang berdampak pada pengetahuan mereka yang rendah mengenai pengobatan hipertensi yang umum digunakan di masyarakat (Kemenkes.RI, 2014).

Hipertensi disebut penyakit tekanan darah tinggi. Batas tekanan darah yang dapat dijadikan acuan untuk menilai apakah seorang individu memiliki tekanan darah normal atau tidak adalah dengan melihat pada tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik. Menurut JNC (Joint National Committee) VII, individu dapat disebut menderita hipertensi apabila tekanan sistolik yang dimilikinya adalah sama dengan atau

lebih besar 140 mmHg, dan tekanan darah diastolik yang dimilikinya adalah sama dengan atau lebih besar dari 90 mmHg (Chobanian, 2003). Diagnosis hipertensi dapat ditegakkan dengan mengacu kepada pengukuran tekanan darah tinggi yang dilakukan secara berulang. Diagnosis dapat dipergunakan untuk memprediksi konsekuensi yang dapat dialami oleh pasien di masa depan; serta jarang mencakup mengenai penyebab dari terjadinya hipertensi. Diagnosis hipertensi dapat ditegakkan berdasarkan data yang didapatkan pada saat pengukuran tekanan darah dan tidak didasarkan pada yang dilaporkan oleh pasien (Katzung, 2012).

Hipertensi diukur dua kali dengan interval lima menit di bawah istirahat yang cukup/tenang. Individu dapat dikatakan menderita hipertensi apabila hasil pengukuran ditemukan tekanan darah sistolik naik lebih dari 140 mmHg, dan tekanan darah diastolik naik lebih dari 90 mmHg. Hipertensi yang tidak terdeteksi sejak dini dan tidak dilakukan penanganan yang tepat dapat menyebabkan kerusakan pada organ lainnya seperti ginjal, jantung, bahkan otak.

### **2.1.1 Klasifikasi Hipertensi**

Kemenkes RI (2013) mengklasifikasikan hipertensi berdasarkan penyebab dan bentuknya. Adapun klasifikasi tersebut adalah sebagaimana ditulis dalam uraian di bawah ini:

#### **1) Berdasarkan Penyebab**

##### **a. Hipertensi Primer atau Hipertensi Esensial**

Hipertensi primer merupakan kondisi di mana tekanan darah tinggi ini terjadi dan tidak diketahui penyebabnya (idiopatik). Walau demikian, hipertensi ini masih terkait dengan kombinasi antar dua hal, yakni faktor gaya hidup (kurang berolahraga) serta pola makan yang tidak baik. Sekitar 90% kasus hipertensi merupakan hipertensi primer atau esensial.

##### **b. Hipertensi Sekunder atau Hipertensi Non Esensial**

Hipertensi sekunder merupakan hipertensi yang dapat diketahui penyebabnya. Adapun pada kasus hipertensi sekunder, sebanyak 5-10% penderitanya diakibatkan oleh penyakit ginjal, 1-2% diakibatkan oleh kelainan hormonal ataupun disebabkan oleh pemakaian obat-obatan tertentu (contoh: Pil KB).

## 2) Berdasarkan Bentuk Hipertensi

Terdapat tiga jenis hipertensi ditinjau dari bentuknya, yaitu: Hipertensi diastolik (*Diastolic Hypertension*), hipertensi sistolik (*Isolated Systolic Hypertension*), serta yang terakhir adalah hipertensi campuran (sistol dan diastol yang meninggi).

### 2.1.2. Etiologi Hipertensi

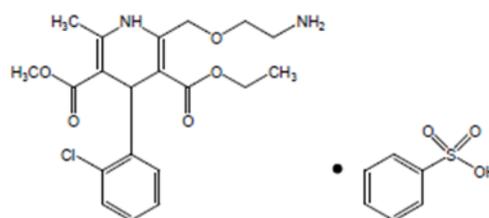
Kausa spesifik hipertensi dapat dipastikan hanya pada 10-15% pasien. Pasien penyebab spesifik hipertensinya tidak ditemukan dikatakan mengidap hipertensi primer esensial. Pasien dengan etiologi spesifik dikatakan mengidap hipertensi sekunder. Penyebab spesifik pada tiap-tiap kasus perlu dipertimbangkan karena sebagian diantaranya dapat diterapi secara definitif (Katzung, 2012).

### 2.1.3. Obat Antihipertensi

Seluruh obat antihipertensi bekerja terhadap satu atau lebih di empat lokasi kontrol anatomi dengan mekanisme kerja yaitu mengacaukan mekanisme pengaturan tekanan darah normal. Obat antihipertensi diklasifikasikan berdasarkan pada tempat pengaturan utama atau mekanisme kerjanya. Karena mekanisme aksi yang sama, obat-obatan dari kategori yang sama cenderung menghasilkan profil toksisitas yang sama (Katzung, 2012).

## 2.2. AMLODIPIN BERSILAT

Amlodipin Bersilat berbentuk serbuk berwarna putih sampai hamper putih dengan rumus molekul  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ . Adapun Amlodipin Bersilat ini memiliki karakteristik kelarutan yang mudah larut di dalam methanol, agak sukar larut dalam etanol, serta sukar larut dalam 2-propanol dan air. Amlodipin Bersilat memuat lebih dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% (Kementerian Kesehatan RI, 2020).



**Gambar 2.1** Struktur kimia Amlodipin bersilat

Pemberian obat antihipertensi seperti amlodipine merupakan tata laksana penyakit hipertensi yang lazim dilakukan. Amlodipin Bersilat adalah garam besilat dari

amlodipine, sebuah dihydropyridine sintetis dengan efek antihipertensi dan antianginal. Amlodipin bekerja dengan menginhibisi ion kalsium ekstraseluler masuk ke dalam sel otot polos vaskuler miokard dan perifer, sehingga mencegah kontraksi vaskular dan miokard. Hal ini mengakibatkan dilatasi arteri koroner dan sistemik utama, penurunan kontraktilitas miokard, peningkatan aliran darah dan pengiriman oksigen ke jaringan miokard, dan penurunan resistensi perifer total. Pada awal pengobatan hipertensi, dosis yang diberikan adalah sebesar 5 mg sekali selama satu hari, kemudian dosis tersebut dapat ditingkatkan jika diperlukan menjadi sebesar 10 mg sekali dalam sehari. Pada pengobatan angina stabil dan angina Prinzmetal, dosis yang serupa juga dapat diberikan kepada penderitanya. Amlodipine adalah salah satu jenis obat antihipertensi yang tergolong CCBs. Obat tersebut bekerja dengan cara menjadi vasodilator yang dapat menghambat masuknya ion kalsium ke dalam pembuluh darah dan sel otot polos miokard. Hal tersebutlah yang kemudian dapat mereduksi resistensi perifer dan relaksasi otot. Benefit yang dapat diperoleh dari obat antihipertensi CCB adalah bahwa obat ini dapat memberikan efek secara konstan pada nodus atrioventrikular dan sinoatrial, serta dapat mereduksi resistensi perifer tanpa mereduksi fungsi jantung secara signifikan, relatif aman digunakan dalam kombinasi dengan  $\beta$ -blocker. Pada pasien usia lanjut dan pasien dengan gangguan hati, dapat diberikan dosis awal yang lebih rendah (Bash, 2015).

Dibandingkan dengan CCB lain, bioavailabilitas amlodipine relatif tinggi. Amlodipine diserap perlahan untuk mencegah penurunan tekanan darah secara tiba-tiba. Amlodipine diserap dengan baik setelah pemberian oral, konsentrasi darah mencapai puncaknya setelah 6 sampai 12 jam, dan waktu paruhnya panjang, jadi sekali sehari sudah cukup. Obat ini tidak membutuhkan adaptasi dosis apabila terjadi gangguan pada fungsi ginjal sebab obat ini dapat dimetabolisme di hati dan jarang diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk utuh (Bash, 2015).

### **2.3. KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI**

Kromatografi cair kinerja tinggi merupakan jenis kromatografi yang telah berkembang menjadi metode analisis yang umum digunakan karena pemisahannya yang cepat dan serbaguna yang memenuhi persyaratan pengujian kemurnian suatu bahan atau produk farmasi. Metode KCKT adalah metode lazim digunakan dalam menganalisis zat farmasi. Tujuan umum KCKT adalah untuk memisahkan dan memurnikan senyawa farmasi dan analisis kuantitatif senyawa farmasi dalam sediaan farmasi. Selain itu,

metode KCKT dapat dipergunakan apabila ingin mengidentifikasi senyawa farmasi secara kualitatif sesuai dengan parameter waktu retensi senyawa farmasi standar dan senyawa farmasi dalam sampel. Penggunaan KCKT akan memungkinkan ditemukan banyak senyawa obat secara bersamaan sebab terjadi proses pemisahan. Namun, KCKT memiliki keterbatasan dalam penggunaannya apabila sampel yang digunakan sangat kompleks, sebab hal itu akan menyebabkan sulit diperolehnya resolusi ataupun daya pisah yang baik (Gandjar dan Abdul, 2012).

Kelebihan KCKT adalah (Putra, 2004) :

- 1) Mampu memisahkan campuran senyawa dalam waktu yang relatif singkat
- 2) Resolusinya baik
- 3) Kejadian dekomposisi/kerusakan bahan yang dianalisis dapat dihindari

### **2.3.1. Cara Kerja KCKT**

Kromatografi adalah teknik pemisahan di mana senyawa atau senyawa farmasi dipisahkan dengan laju elusi yang berbeda karena senyawa tersebut melewati kolom kromatografi. Senyawa obat yang dianalisis juga disebut analit atau zat terlarut. Pemisahan zat terlarut ini tergantung pada distribusi zat terlarut dalam fase gerak dan fase diam. Menggunakan kromatografi cair untuk memecahkan masalah memerlukan kombinasi yang cermat berdasarkan berbagai kondisi operasi, seperti fase gerak, jenis kolom, laju aliran fase gerak, panjang dan diameter kolom, dan volume sampel suhu kolom (Gandjar dan Abdul, 2012)

### **2.3.2. Instrumentasi KCKT**

Instrumen KCKT terdiri atas beberapa komponen utama. Komponen tersebut antara lain adalah wadah fase gerak, alat sampling (injektor), sistem penghantar fase gerak (pompa), detector, komputer atau integrator atau perekam, dan kolom kromatografi (Gandjar dan Abdul, 2012).

#### **1) Wadah Fase Gerak KCKT**

Wadah fase gerak hendaknya terjaga bersih dan lemba. Wadah fase gerak yang dapat digunakan antara lain adalah dengan menggunakan wadah pelarut kosong atau labu laboratorium. Wadah tersebut umumnya memiliki kapasitas penampungan sebesar 1 sampai 2 liter pelarut fase gerak. Fase gerak harus dilakukan degassed sebelum digunakan, karena gas dapat terakumulasi dengan komponen lain utamanya pada detector dan pompa yang bisa mengganggu analisis (Gandjar dan Abdul, 2012)

## 2) Pompa pada KCKT

Pompa yang dapat digunakan hendaknya inert dengan fase gerak. Pompa pada KCKT dapat menggunakan bahan berupa kaca, teflon, baja tahan karet, serta nilam. Pompa tersebut juga hendaknya memiliki kapabilitas untuk memberikan tekanan hingga sebesar 5000 psi serta dapat memberikan fase gerak pada laju aliran 3 ml/menit. Penggunaan pompa ini memiliki tujuan untuk memastikan bahwa proses pengiriman fase gerak akurat, berulang, konstan dan tidak terganggu (Gandjar dan Abdul, 2012).

Ada 2 jenis pompa dalam KCKT yakni pompa dengan kinerja konstan (*constant pressure*) serta pemindahan konstan (*constant displacement*). Pemindahan konstan terbagi menjadi dua, yaitu pompa *syring* dan *reciprocating*. Pompa *reciprocating* memiliki kemampuan untuk memproduksi aliran yang denyutnya teratur sehingga pompa tersebut memerlukan peredam pulsa atau peredam elektronik guna memproduksi garis dasar detektor yang stabil apabila detektor memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap aliran. Benefit dari pompa ini adalah memiliki ukuran reservoir yang tidak terbatas. Sedangkan keuntungan dari pompa *syring* ialah mampu memproduksi aliran yang tidak berdenyut, namun demikian pompa ini memiliki ukuran reservoir yang terbatas (Putra, 2004).

## 3) Penyuntikan Sampel pada KCKT (Injektor Sampel)

Injektor berfungsi untuk memasukkan sampel, terdapat tiga jenis injector yang lazim digunakan, yaitu:

### a) *Stop-Flow*

Hentikan aliran, injeksikan di bawah tekanan normal, tutup sistem, dan lanjutkan aliran. Teknik ini dapat digunakan sebab difusi yang terjadi di dalam cairan kecil dan tidak mempengaruhi resolusi (Putra, 2004)

### b) Septum

Injektor bisa digunakan hingga 60-70 atmosfer. Namun, septum tidak memiliki kekebalan terhadap seluruh pelarut dalam kromatografi cair. Sedangkan partikel kecil pada robekan septum (akibat tertusuk jarum) bisa menimbulkan penyumbatan (Putra, 2004)

### c) *Loop Valve* (VALVE)

Tipe injektor VALVE lazim digunakan guna menginjeksi dengan volume yang lebih besar daripada 10 L serta dilakukan secara otomatis (mengggunakan adaptor yang sesuai juga dapat digunakan untuk menyuntik volume yang lebih

kecil daripada 10L secara manual). Dalam kondisi posisi LOAD, sampel diisi ke dalam loop di bawah kinerja atmosfer. Ketika VALVE diaktifkan, sampel akan masuk ke kolom (Putra, 2004).

#### 4) Kolom

Kolom bisa berupa kaca atau stainless steel. Kolom kaca memiliki kapabilitas untuk menahan tekanan hingga 600 psi. Panjang kolom pun berbeda-beda, mulai dari 10 cm hingga 15 cm. Pengemasan kolom lazimnya menggunakan bahan berupa alumina, silika gel, dan Elite. Pengisi kolom, misalnya partikel film, adalah partikel kaca yang dilapisi dengan bahan berpori (Khopkar, 2010)

#### 5) Detektor

Detektor dalam KCKT dibagi menjadi dua jenis, yaitu, detektor tujuan umum seperti detektor indeks bias dan detektor spektrometer massa (yang dapat mendeteksi zat umum tanpa spesifisitas atau selektivitas); deteksi spesifik dan selektif analit, seperti detektor UV-tampak, detektor fluoresensi, dan elektrokimia (Gandjar dan Abdul, 2012)

Detektor harus memiliki karakteristik sebagai berikut :

- a) Respon cepat dan berulang terhadap zat terlarut
- b) Dengan sensitivitas tinggi, dapat mendeteksi sejumlah kecil zat terlarut
- c) Pengoperasiannya stabil
- d) Mempunyai sel dengan volume kecil guna meminimalkan terjadinya pelebaran pita. Untuk kolom tradisional, volume sel aliran adalah 8 L atau kurang, sedangkan kolom mikropori sel aliran adalah 1 L atau kurang.
- e) Sinyal yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi zat terlarut dalam rentang yang luas (*linier dynamic range*)
- f) Tidak sensitif terhadap laju aliran fase gerak maupun perubahan suhu (Gandjar dan Abdul, 2012).

#### 6) Komputer, Integrator atau Perekam

Peralatan pengumpulan data seperti komputer, integrator atau perekam disambungkan ke detektor. Kemudian, alat akan mengkalkulasikan sinyal listrik yang diproduksi oleh detektor dan kemudian memplotnya sebagai kromatogram sehingga pengguna dapat melakukan evaluasi (Gandjar dan Abdul, 2012).

Perekam saat ini tidak dipergunakan sebab perekam dianggap tidak memiliki kapabilitas dalam integrasi data, baik integrator maupun komputer tidak memiliki

kapabilitas dalam mengintegrasikan puncak dalam kromatogram. Keuntungan dari komputer adalah dapat menyimpan kromatogram secara elektronik untuk kemudian dievaluasi dan digunakan sebagai alat pengolah data (Gandjar dan Abdul, 2012).

### **2.3.3. Fase Gerak**

Fase gerak atau eluen lazimnya tersusun dari gabungan antara pelarut yang bisa bercampur dan biasanya membantu dalam proses elusi dan proses pemisahan. Kapasitas dan resolusi elusi dapat terjadi berdasarkan polaritas fase diam, polaritas keseluruhan pelarut, dan sifat-sifat komponen sampel. (Gandjar dan Abdul, 2012). Fase gerak harus memiliki sifat murni (tidak terdapat kontaminasi) (Putra, 2004).

Berdasarkan pada polaritas fase gerak, fase gerak terbagi menjadi dua yakni fase normal dan fase balik. Fase normal (fase diam lebih polar daripada fase gerak), dan kapasitas elusi meningkat dengan peningkatan polaritas pelarut. Dengan meningkatnya pemisahan fase normal, campuran pelarut hidrokarbon dan pelarut terklorinasi merupakan fase gerak yang paling lazim digunakan. Pemisahan fase normal ini tidak biasa seperti fase terbalik. Sedangkan fase terbalik (fase diam), polaritas fase lebih kecil dibandingkan dengan polaritas fase gerak, dan kapasitas elusi tereduksi seiring dengan peningkatan polaritas pelarut. Fase gerak yang lazim digunakan untuk memisahkan fase terbalik adalah campuran antara larutan buffer dan fase gerak. Metanol atau campuran air dan asetonitril (Gandjar dan Abdul, 2012).

Elusi dapat dilakukan secara isokratis (yakni kondisi di mana komposisi fase gerak statis dan tidak terjadi perubahan selama proses elusi) atau secara gradien (yakni kondisi di mana komposisi fase gerak labil atau mengalami perubahan selama proses elusi). Elusi gradien bertujuan untuk meningkatkan resolusi campuran kompleks, khususnya apabila sampel memiliki berbagai polaritas (Gandjar dan Abdul, 2012).

### **2.3.4. Fase Diam**

Sebagian besar fase diam dalam KCKT adalah gel silika yang tidak dimodifikasi, silika gel yang dimodifikasi secara kimia, atau polimer stirena dan divinilbenzena. Karena gugus sianohidrin (Si-OH) yang tersisa, permukaan silika memiliki sifat polar dan sedikit asam. Reagen seperti chlorosilane dapat memodifikasi silika melalui proses kimia. Produk reaksi yang dihasilkan disebut silika fase terikat, dan bersifat stabil terhadap hidrolisis sebab pembentukan ikatan siloksan (Si-O-O-Si). Dibandingkan dengan gel silika yang tidak termodifikasi, gel silika yang telah dimodifikasi ini

memiliki karakteristik dan selektivitas kromatografi yang berbeda (Gandjar dan Abdul, 2012).

Octadesil silika (ODS atau C18) adalah fase diam yang paling sering digunakan sebab memiliki kapabilitas untuk menseparasi senyawa yang rendah, netral dan sangat polar. Rantai oktil atau alkil yang rantainya lebih pendek lebih cocok untuk zat terlarut polar. Silika aminopropil dan sianopropil (nitril) lebih cocok sebagai silika yang tidak dimodifikasi. Karena kandungan air yang digunakan berbeda, silika yang tidak dimodifikasi dapat menghasilkan waktu retensi yang berbeda (Gandjar dan Abdul, 2012).

Zat terlarut polar, terutama zat terlarut alkali, akan menghasilkan puncak tailing bila dikombinasikan dengan fase diam silika gel. Hal tersebut dikarenakan interaksi adsorpsi antara zat terlarut ini dan residu sianohidrin serta pengotor logam yang terkandung dalam silika. Problem tersebut dapat teratasi menggunakan capping, yaitu proses penutupan residu silanol dengan gugus trimetilsilil dan menggunakan silika dengan kemurnian tinggi (kadar logam <1 ppm) (Gandjar dan Abdul, 2012).

### **2.3.5. Validasi Metode Analisis**

#### 1) Definisi dan Tujuan Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis didasarkan pada eksperimen laboratorium untuk mengevaluasi perilaku parameter tertentu untuk memberikan bukti bahwasanya parameter tersebut telah sesuai dengan persyaratan penggunaan yang telah ditentukan (Harmita, 2004). Adapun validasi metode ini bertujuan untuk memastikan bahwa setiap pengukuran di masa depan dalam suatu analisis hendaknya mendekati nilai sebenarnya dari analit yang berada di dalam sampel (Gandjar dan Abdul, 2012)

#### 2) Parameter Validasi

##### a) Linieritas

Linearitas adalah kapabilitas sebuah metode dalam memperoleh hasil uji yang sebanding dengan konsentrasi analit dalam rentang tertentu. Linieritas metode adalah ukuran yang menunjukkan seberapa baik kurva kalibrasi mengkoneksikan respons ( $y$ ) dengan konsentrasi ( $x$ ). Linearitas dapat dikalkulasikan melalui pengukuran tunggal terhadap konsentrasi yang berbeda. Kemudian gunakan metode kuadrat terkecil untuk mengolah data yang diperoleh, sehingga peneliti dapat menentukan nilai kemiringan ( $b$ ) dan intersep ( $a$ ), dan koefisien korelasinya ( $r$ )

(Gandjar dan Abdul, 2012). Sebuah metode dianggap memiliki linieritas yang baik apabila nilai  $r$  yang didapatkan mendekati 1 (Harmita, 2004).

b) Batas deteksi dan batas kuantifikasi

Batas deteksi atau limit of detection (LoD) adalah konsentrasi analit paling rendah dalam suatu sampel yang dapat terdeteksi walaupun belum tentu dapat dikuantifikasikan. LoD adalah batas uji yang memiliki kapabilitas secara spesifik dalam menentukan analit di atas atau di bawah nilai tertentu (Gandjar dan Abdul, 2012).

Batas kuantifikasi atau limit of quantification (LoQ) adalah konsentrasi analit paling rendah dalam suatu sampel yang dapat yang dapat ditentukan dengan menggunakan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode yang digunakan (Gandjar dan Abdul, 2012).

LoD dan LoQ dapat dihitung dengan menggunakan data yang diperoleh dari persamaan garis kurva kalibrasi. Nilai kalkulasi yang didapatkan akan sama dengan nilai  $b$  pada persamaan garis linier  $Y = aX + b$ . Cara lain menentukan LoD dan LoQ adalah melalui penentuan rasio noise dengan tinggi puncak larutan standar (Harmita, 2004).

c) Akurasi

Akurasi merupakan suatu ketetapan metode analisis atau kedekatan yang dimiliki oleh nilai terukur dengan nilai yang diterima baik nilai sebenarnya, nilai konvensi, atau nilai rujukan. Akurasi dikalkulasikan sebagai jumlah analit yang diperoleh kembali pada suatu pengukuran melalui cara spiking yang dilakukan terhadap suatu sampel. Akurasi perolehan kembali yang lazim pada senyawa obat dalam suatu campuran adalah tidak jauh dari nilai 95-105%. Jika nilai akurasi perolehan kembalinya hasilnya tidak dalam rentang 95%-105, maka hendaknya dilakukan proses peninjauan kembali terhadap prosedur analisis (Gandjar dan Abdul, 2012).

d) Presisi

Presisi adalah keseksamaan metode jika dikerjakan pada kondisi yang berbeda. Analisis lazimnya dilakukan di laboratorium yang berbeda dengan menggunakan peralatan, pelarut, pereaksi, serta analisis yang juga berbeda (Harmita, 2004). Presisi biasanya ditampilkan sebagai simpangan baku relatif atau relative standard deviation (RSD) dari sejumlah sampel (Gandjar dan Abdul, 2012).

Presisi dapat diukur terhadap 3 jenis larutan baku dengan kadar 80%, 100%, dan 120% dari kadar yang terkandung dalam sampel. Pengujian presisi juga dapat

dilakukan dengan mengukur larutan standar dengan replikasi 6-15 kali. Suatu metode dapat dikatakan memiliki presisi yang baik jika nilai RSD yang didapatkan adalah sebesar 2% atau kurang (Harmita, 2004).

## BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1. Waktu Penelitian

Review artikel ini dilakukan oleh peneliti di Universitas Bhakti Kencana Bandung pada periode Januari 2021 - Juni 2021

### 3.2. Subyek Penelitian

Review artikel analisis amlodipine pada tablet dengan menggunakan metode KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi).

### 3.3 Metode Pengumpulan Data

Peneliti menggunakan pendekatan *literatur review* dalam pelaksanaan penelitian ini, yaitu sebuah pendekatan yang memiliki fokus terhadap evaluasi fase gerak serta hasil penelitian yang telah didapatkan oleh beberapa artikel sebelumnya yang berkaitan dengan analisis kadar amlodipin pada tablet menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Sumber pencarian literature yang digunakan oleh peneliti dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan elektronik based yang terakreditasi/terindeks sinta seperti google scholar, portal garuda, serta pubmed.

Peneliti menentukan kriteria jurnal atau artikel yang dapat digunakan dalam penelitian ini, yaitu berdasarkan judul literatur, abstrak, metode, hasil penelitian, serta keyword atau kata kunci yang berkaitan dengan penelitian yang diambil. Jurnal atau artikel yang sesuai dengan kriteria yang ditentukan tersebut kemudian disaring kembali oleh peneliti berdasarkan isi teks secara keseluruhan teks. Artikel yang digunakan merupakan terbitan minimal tahun 2010.

Berikut hasil temuan dapat dilihat dan review perbandingan fase gerak untuk analisis amlodipine dengan metode KCKT.

**Tabel 3.1.** Hasil Temuan Jurnal

<b>Data Based</b>	<b>Temuan</b>	<b>Literatur terpilih</b>
Google scholar	26	12
Portal Garuda	1	1
Pubmed	15	10
Buku	6	6
<b>TOTAL</b>	<b>48</b>	<b>29</b>

### **3.4. Bahan**

Bahan dalam penelitian ini berupa bahan non-material yakni berupa data base sumber pustaka, data base dan lain-lain sumber data primer mengenai analisis kadar amlodipin dengan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Artikel yang digunakan dibatasi oleh penulis yakni artikel yang terbit dalam tentang tahun 2010 hingga 2020

### **3.5. Analisis Data**

Setelah seluruh data diperoleh, maka data tersebut dianalisa oleh peneliti menggunakan metode analisis deskriptif. Data dianalisa dengan cara melihat macam fase gerak dan perbandingannya pada setiap jurnal kemudian membandingkan hasil penelitian. Hasil analisis tersebut kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan *output* dari analisa data berupa *paper*.