

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Amlodipin Besilat

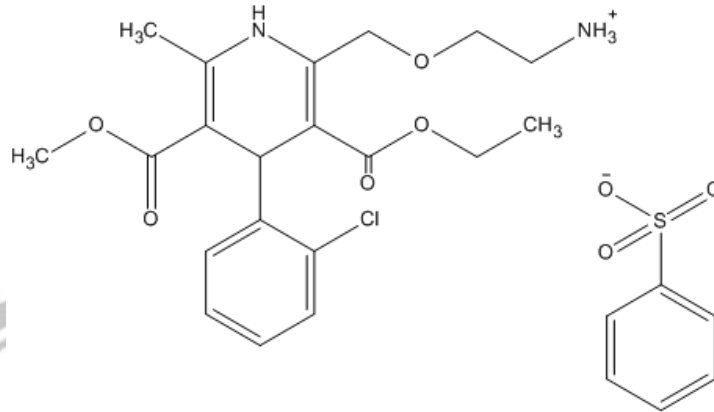
Amlodipin besilat merupakan garam dari obat amlodipin (Prasojo, 2007). Amlodipin besilat merupakan obat antihipertensi yang memiliki mekanisme kerja sebagai antagonis kalsium. Amlodipin besilat termasuk pada antagonis kalsium golongan dihidropiridin (Basavaiah *et al*, 2005).

Amlodipin besilat sediaan beredar dalam bentuk tablet dengan kekuatan sediaan obat antara lain 5 dan 10 mg/tablet. Penggunaan untuk antihipertensi dosis diberikan secara individual, bergantung pada toleransi dan respon pasien. Untuk dosis awal 5 mg sehari 1 tablet, dengan dosis maksimum 10 mg 1 kali sehari (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2008).

Antagonis kalsium bekerja dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam otot polos pembuluh darah sehingga mengurangi tahanan perifer. Merupakan antihipertensi yang dapat bekerja pula sebagai obat angina dan antiaritmia, sehingga merupakan obat utama bagi penderita hipertensi yang juga penderita angina. Sasaran terapi hipertensi dengan menggunakan amlodipin adalah pada otot polos vaskular. Amlodipin akan menghambat masuknya ion-ion kalsium transmembran ke dalam jantung dan otot polos vaskular. Ion kalsium berperan dalam kontraksi otot polos. Jadi dengan terhambatnya pemasukan ion kalsium mengakibatkan otot polos vaskuler mengalami relaksasi. Dengan demikian menurunkan tahanan perifer dan menurunkan tekanan darah (Prasojo, 2007).

Amlodipin memiliki bioavailabilitas yang relatif tinggi dibanding antagonis kalsium yang lain. Absorpsi amlodipin terjadi secara pelan-pelan sehingga dapat mencegah penurunan tekanan darah yang mendadak. Waktu paruhnya panjang sehingga cukup diberikan sekali sehari. Obat ini dimetabolisme di hati dan hanya sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk utuh lewat ginjal. Amlodipin tidak mempengaruhi kadar digoksin yang diberikan bersama dan tidak dipengaruhi oleh simetidin (Nafrialdi, 2008).

Amlodipin besilat memiliki nama IUPAC yaitu 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridine-benzenesulfonate. Memiliki rumus molekul $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ dan berat molekul 567,05 g/mol (Anonim, 2011).



Gambar 1. Stuktur Amlodipin Besilat (Anonim, 2011).

B. Tablet

Tablet merupakan salah satu bentuk sediaan obat. Pada saat ini di masyarakat telah banyak beredar tablet obat nama dagang dan obat generik. Obat nama dagang adalah obat yang diberi nama dagang oleh perusahaan farmasi yang memproduksinya sedangkan obat generik adalah obat yang menggunakan nama bahan aktifnya yang sesuai dengan Farmakope Indonesia.

Tablet obat dengan nama dagang pada umumnya harganya lebih mahal, karena setiap produsen jelas akan melakukan promosi untuk masing-masing produknya. Kebijakan obat generik adalah salah satu kebijakan untuk mengendalikan harga obat. Mutu obat generik tidak perlu diragukan mengingat setiap obat generik juga mendapat perlakuan yang sama dalam hal evaluasi terhadap pemenuhan kriteria khasiat, keamanan dan mutu obat (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2008).

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan bahan tambahan farmasetik yang sesuai (Ansel, 2005). Tablet adalah sediaan padat, dibuat secara kempa-cetak, berbentuk rata atau cembung rangkap, umumnya bulat, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Tablet digunakan baik untuk tujuan pengobatan lokal atau

sistemik (Anief, 2006). Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian obat-obat secara oral. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah, zat pewarna..

Syarat-syarat sediaan tablet:

1. Memenuhi keseragaman ukuran.

Diameter tidak lebih dari 3 kali dan kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet.

2. Memenuhi keseragaman bobot.

Keseragaman bobot ditetapkan sebagai berikut: Ditimbang 20 tablet, dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu-persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom A dan tidak boleh satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga dalam kolom B. Jika perlu dapat digunakan 10 tablet dan tidak satu tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom A maupun kolom B (Anief, 2006).

Tabel 1. Penyimpangan Bobot Rata-rata

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg sampai dengan 150 mg	10	20
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5	15
lebih dari 300mg	5	10

(Departemen Kesehatan RI, 1979)

3. Memenuhi waktu hancur

Waktu hancur tablet yang baik apabila memenuhi syarat yaitu tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput (Departemen Kesehatan RI, 1979).

4. Memenuhi keseragaman isi zat berkhasiat.

Persyaratan keseragaman kandungan dapat diterapkan pada semua sediaan. Persyaratan keseragaman dosis dipenuhi jika jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 satuan sediaan seperti yang ditetapkan dari cara keseragaman bobot atau dalam keseragaman kandungan terletak antara 85,0 %

hingga 115,0 % dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relative kurang dari atau sama dengan 6,0.% (DepKes RI, 1995).

5. Memenuhi waktu larut (*dissolution test*)

Sebelumnya tablet harus diuji mengenai kekerasan tablet dengan alat *Hardness tester* dan juga kerapuhan tablet dengan alat *Friability tester* (Anief, 2006).

Penyimpanan tablet dilakukan dalam wadah tertutup rapat, di tempat yang sejuk dan terlindung cahaya. Wadah yang digunakan harus diberi etiket. Dalam etiket wadah atau kemasan tablet harus disebutkan:

- a. Nama tablet atau nama zat berkhasiat.
- b. Jumlah zat atau zat-zat yang berkhasiat dalam tiap tablet (Anief, 2006).

Keuntungan tablet antara lain sebagai berikut:

1. Tablet merupakan bentuk sediaan yang utuh dan menawarkan kemampuan terbaik dari semua bentuk sediaan oral untuk ketepatan ukuran serta variabilitas kandungan yang paling rendah.
2. Tablet merupakan bentuk sediaan yang ongkos pembuatannya paling rendah.
3. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling ringan dan paling kompak.
4. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling mudah dan paling murah untuk dikemas serta dikirim.
5. Pemberian tanda pengenal produk pada tablet paling mudah dan murah; tidak memerlukan langkah pekerjaan tambahan bila menggunakan permukaan pencetak yang bermonogram atau berhiasan timbul.
6. Tablet paling mudah ditelan serta paling kecil kemungkinan tertinggal di tenggorokan, terutama bila bersalut yang memungkinkan pecah/hancurnya tablet tidak segera terjadi.
7. Tablet bisa dijadikan produk dengan profil pelepasan khusus, seperti pelepasan di usus atau produk lepas lambat.
8. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling mudah untuk diproduksi secara besar-besaran.

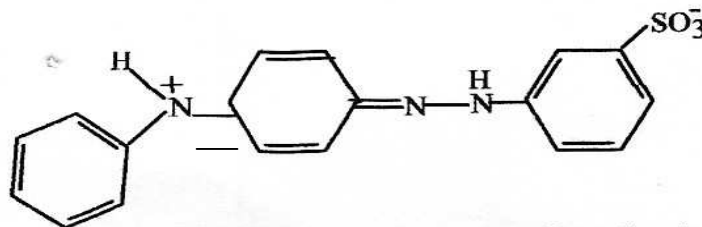
9. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik dan stabilitas mikrobiologi yang paling baik (Lachman *et al*, 1994).

Kerugian tablet antara lain sebagai berikut:

1. Beberapa obat tidak dapat dikempa menjadi padat dan kompak, tergantung pada keadaan amorfnya, flokulasi, atau rendahnya berat jenis.
2. Obat yang sukar dibasahkan, lambat melarut, dosisnya cukup atau tinggi, absorpsi optimumnya tinggi melalui saluran cerna atau setiap kombinasi dari sifat di atas, akan sukar atau tidak mungkin diformulasi dan dipabrikasi dalam bentuk tablet yang masih menghasilkan bioavailabilitas obat cukup.
3. Obat yang rasanya pahit, obat dengan bau yang tidak dapat dihilangkan, atau obat yang peka terhadap oksigen atau kelembaban udara perlu pengapsulan atau penyelubungan dulu sebelum dikempa (bila mungkin) atau memerlukan penyalutan dulu. Pada keadaan ini kapsul dapat merupakan jalan keluar yang terbaik serta lebih murah (Lachman *et al*, 1994).

C. Kuning Metanil

Kuning metanil merupakan zat warna asam yang memiliki rumus molekul $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$. Nama IUPAC zat warna kuning metanil adalah sodium 3-[(4-N-fenilamino) fenilazo] benzensulfonat. Zat warna kuning ini memiliki nomor CI 13065 dengan berat molekul 375,38 g/mol. Bentuk fisik adalah bubuk dengan warna orange sampai kuning, dan stabil pada kondisi normal. Kelarutan: Larut dalam air, alkohol, sedikit larut dalam benzen, dan agak larut dalam aseton (Anonim, 2011).



Gambar 2. Struktur kuning metanil (Basavaiah *et al*, 2005)

Kuning metanil adalah zat warna sintetik berbentuk serbuk berwarna kuning kecoklatan. Kuning metanil merupakan senyawa kimia azo aromatik amin yang dapat menimbulkan tumor dalam berbagai jaringan hati, kandung kemih, saluran pencernaan atau jaringan kulit. Metanil kuning dibuat dari asam metanilat dan difenilamin. Kedua bahan ini bersifat toksik. Kuning metanil merupakan pewarna tekstil yang sering disalahgunakan sebagai pewarna makanan. Pewarna tersebut bersifat sangat stabil. Kuning metanil biasa digunakan untuk mewarnai wool, nilon, kulit, kertas, cat, aluminium, detergen, kayu, bulu, dan kosmetik (Anonim, 2009).

Dalam suasana asam kuning metanil ini mempunyai warna yang biasa muncul dalam suasana asam sebagaimana mestinya sebagai indikator asam basa. Namun, dengan adanya kelebihan brom pada larutan akan merusak warna sehingga warna akan berubah (Mursyidi, 2008). Dimana Perubahan warna mencerminkan perubahan dalam penyerapan cahaya oleh larutan, yang menyertai perubahan konsentrasi dari spesies yang menyerang (Day, 1986).

Metode spektrofotometri untuk analisis amlodipin besilat menggunakan larutan bromat-bromida dalam media asam dengan jumlah yang tetap dan menentukan brom yang tidak bereaksi dengan mereaksikan dengan zat warna kuning metanil dengan jumlah tetap (Basavaiah *et al*, 2005). Larutan bromat-bromida dalam media asam akan menghasilkan brom yang akan mengalami brominasi secara substitusi dengan amlodipin besilat. Brom yang tidak bereaksi dengan amlodipin besilat ini akan mengoksidasi warna kuning metanil dalam media asam sehingga warnanya akan berubah.

D. Spektrofotometri UV-Visibel

Spektrofotometri UV-Visibel merupakan salah satu teknik analisis spektroskopi yang memakai sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet dekat (190-380) dan sinar tampak (380-780) dengan memakai instrumen spektrofotometer. Spektrofotometri UV-Visibel melibatkan energi elektronik yang cukup besar pada

molekul yang dianalisis, sehingga spektrofotometri UV-Visibel lebih banyak dipakai untuk analisis kuantitatif ketimbang kualitatif (Mulja dan Suharman, 1995: 26).

Spektrofotometer terdiri atas spektrometer dan fotometer. Spektrometer menghasilkan sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditranmisikan atau yang diabsorpsi. Spektrofotometer tersusun atas sumber spektrum yang kontinu, monokromator, sel pengabsorpsi untuk larutan sampel atau blanko dan suatu alat untuk mengukur perbedaan absorpsi antara sampel dan blanko ataupun pembandingan (Khopkar, 1990: 216).

Instrumen yang digunakan untuk mempelajari serapan atau emisi radiasi elektromagnetik sebagai fungsi dari panjang gelombang disebut "*spectrometer*" atau spektrometer.

Komponen-komponen pokok dari spektrofotometer meliputi:

1. Sumber tenaga radiasi yang stabil, sumber yang biasa digunakan adalah lampu wolfram.
2. Monokromator untuk memperoleh sumber sinar yang monokromatis.
3. Sel absorpsi, pada pengukuran di daerah tampak menggunakan kuvet kaca atau kuvet kaca corex, tetapi untuk pengukuran pada UV menggunakan sel kuarsa karena gelas tidak tembus cahaya pada daerah ini.
4. Detektor radiasi yang dihubungkan dengan sistem meter atau pencatat. Peranan detektor penerima adalah memberikan respon terhadap cahaya pada berbagai panjang gelombang (Khopkar, 1990: 216).

Sumber tenaga radiasi terdiri dari benda yang tereksitasi menuju ke tingkat yang lebih tinggi oleh sumber listrik bertegangan tinggi atau oleh pemanasan listrik. Sumber radiasi yang ideal untuk pengukuran serapan harus menghasilkan spektrum kontinu dengan intensitas yang seragam pada keseluruhan kisaran panjang gelombang (Sastrohamidjojo, 2001: 39).

Monokromator adalah suatu piranti optis untuk memencilkan radiasi dari sumber berkesinambungan. Digunakan untuk memperoleh sumber sinar monokromatis. Alat dapat berupa prisma atau grating. Pengukuran pada daerah UV harus menggunakan sel kuarsa karena gelas tidak tembus cahaya pada daerah ini. Sel yang biasa digunakan berbentuk persegi maupun berbentuk silinder dengan ketebalan 10 mm. Sel tersebut adalah sel pengabsorpsi, merupakan sel untuk meletakkan cairan ke dalam berkas cahaya spektrofotometer. Sel haruslah meneruskan energi cahaya dalam daerah spektral yang diminati. Sebelum sel dipakai dibersihkan dengan air atau dapat dicuci dengan larutan detergen atau asam nitrat panas apabila dikehendaki (Khopkar, 1990).

Serapan cahaya oleh molekul dalam daerah spektrum ultraviolet dan visibel tergantung pada struktur elektronik dari molekul. Serapan ultraviolet dan visibel dari senyawa-senyawa organik berkaitan erat transisi-transisi diantara tingkatan-tingkatan tenaga elektronik. Disebabkan karena hal ini, maka serapan radiasi ultraviolet atau tampak sering dikenal sebagai spektroskopi elektronik. Transisi-transisi tersebut biasanya antara orbital ikatan atau orbital pasangan bebas dan orbital non ikatan tak jenuh atau orbital anti ikatan. Panjang gelombang serapan merupakan ukuran dari pemisahan tingkatan-tingkatan tenaga dari orbital yang bersangkutan. Spektrum ultraviolet adalah gambar antara panjang gelombang atau frekuensi serapan lawan intensitas serapan (transmitasi atau absorbansi). Sering juga data ditunjukkan sebagai gambar grafik atau tabel yang menyatakan panjang gelombang lawan serapan molar atau log dari serapan molar, E_{\max} atau $\log E_{\max}$ (Sastrohamidjojo, 2001: 11).

Dalam mempelajari serapan secara kuantitatif, berkas radiasi dikenakan pada cuplikan dan intensitas radiasi yang ditransmisikan diukur. Radiasi yang diserap oleh cuplikan dengan membandingkan intensitas dari berkas radiasi yang ditransmisikan bila spesies penyerap tidak ada dengan intensitas yang ditransmisikan bila spesies penyerap ada (Sastrohamidjojo, 2001: 12).

Hal-hal yang harus diperhatikan dalam analisis spektrofotometri UV-Visibel:

1. Pembentukan molekul yang dapat menyerap sinar UV-Visibel

Hal ini perlu dilakukan jika senyawa yang dianalisis tidak menyerap pada daerah tersebut. Cara yang digunakan adalah dengan merubah menjadi senyawa lain atau direaksikan dengan pereaksi tertentu.

2. Waktu Operasional (*operating time*)

Cara ini biasa dilakukan untuk pengukuran hasil reaksi atau pembentukan warna. Tujuannya adalah untuk mengetahui waktu pengukuran yang stabil. Waktu operasional ditentukan dengan mengukur hubungan antara waktu pengukuran dengan absorbansi larutan.

3. Pemilihan panjang gelombang

Panjang gelombang yang digunakan untuk analisis kuantitatif adalah panjang gelombang yang mempunyai absorbansi maksimum. Untuk memilih panjang gelombang maksimum, dilakukan dengan membuat kurva hubungan antara absorbansi dengan panjang gelombang dari suatu larutan baku pada konsentrasi tertentu.

4. Pembuatan kurva baku

Dibuat seri larutan baku dari zat yang akan dianalisis dengan berbagai konsentrasi. Masing-masing absorbansi larutan dengan berbagai konsentrasi diukur, kemudian dibuat kurva yang merupakan hubungan antara absorbansi dengan konsentrasi. Bila hukum Lambert-Beer terpenuhi, maka kurva baku berupa garis lurus.

5. Pembacaan absorbansi sampel atau cuplikan

Absorban yang terbaca pada spektrofotometer hendaknya antara 0,2 sampai 0,8 atau 15% sampai 70% jika dibaca sebagai transmitans (Gandjar & Rohman, 2010).

E. Validasi Metode Analisis

Validasi metoda analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya (Harmita, 2004: 117). Ketepatan metode analisis merupakan suatu prosedur yang digunakan untuk membuktikan bahwa metode analisis tersebut secara tepat memberikan hasil seperti yang diharapkan dengan kecermatan dan ketelitian yang memadai (Mulja & Suharman 1995:6).

Parameter validasi metode analisis meliputi:

1. Ketepatan (*accuracy*)

Ketepatan diartikan sebagai kedekatan nilai hasil pengukuran terhadap nilai sebenarnya. Ketepatan dapat digambarkan dan ditentukan dengan *recovery studies*, ada 3 cara untuk menentukan ketepatan (Snyder *et al.*, 1997:687-688)

- a. Membandingkan dengan standar baku.
- b. Recovery dengan menempatkan analit ke dalam plasebo.
- c. Penambahan standar ke dalam analit.

2. Ketelitian (*precision*)

Ketelitian dapat diartikan sebagai ukuran nilai kedekatan hasil uji dengan metode replikasi berulang-ulang dari sampel yang homogen. Ketelitian dibagi menjadi tiga jenis: (1) *repeatability*, (2) *intermediate precision*, dan (3) *reproducibility*. *Repeatability* adalah ketelitian dari metode, dengan kondisi yang sama dalam jarak waktu yang dekat dan dilakukan berulang kali. *Intermediete precision* adalah ketelitian dari metode dalam laboratorium yang sama dalam waktu yang berbeda. *Reproducibility* adalah ketelitian dengan metode yang sama pada kondisi yang berbeda (Snyder *et al.*, 1997:690).

3. Linearitas (*linearity*)

Linearitas suatu metode dapat dilihat dari respon hasil pengukuran dengan konsentrasi apakah mendekati garis lurus. Linearitas dapat diperoleh dengan melakukan pengukuran tunggal pada beberapa konsentrasi analit. Slope (b) hasil

dari plot, intersep (a), dan koefisien korelasi (r) memberikan keterangan tentang linearitas (Snyder *et al.*, 1997:690).

Koefisien korelasi dapat untuk mengetahui tingkat hubungan antara variabel alat pengukuran dan konsentrasi sampel. Peraturan umum, $0,90 < r < 0,95$ mengindikasikan kurva yang cukup baik; $0,95 < r < 0,99$, mengindikasikan kurva yang baik; $r > 0,99$ mengindikasikan linearitas yang sangat baik (Christian, 1994).

4. Batas Deteksi (*LOD/Limit of Detection*)

Batas deteksi dapat diartikan sebagai kadar terkecil dari sampel yang menunjukkan respon. Batas deteksi juga diartikan sebagai jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blangko (Harmita, 2004:130).

5. Batas Kuantitasi (*LOQ/Limit of Quantitation*)

Batas kuantitas dapat diartikan sebagai konsentrasi terkecil dalam sampel yang masih dapat menunjukkan pengukuran secara teliti dan tepat yang dapat diukur. Batas kuantitasi juga ditentukan sebagai tingkat ketepatan paling rendah dibanding nilai yang ditetapkan. Definisi selanjutnya yang digunakan jika sebuah metode memerlukan ketetapan tertentu pada penetapan nilai terendah. *LOQ* dapat diatur pada nilai yang tidak tetap yang telah ditentukan, seperti pada perbandingan S/N 10 (Snyder *et al.*, 1997:695).