

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Penderita hipertensi yang selalu meningkat jumlahnya dari tahun ke tahun menyebabkan kebutuhan akan obat anti hipertensi meningkat. Industri farmasi sendiri dituntut oleh permintaan pasar untuk selalu berinovasi dalam pengembangan obat anti hipertensi. Berdasarkan Drug Information Handbook (2013) menjabarkan algoritma terapi hipertensi dibagi berdasarkan stadiumnya yaitu hipertensi stadium 1 dan 2. Pembagian stadium ini berdasarkan tekanan darah sistolik dan diastolik penderita. Hipertensi stadium 1 memiliki tekanan sistolik 140-159 dan diastolik 90-99 sedangkan pada stadium 2 tekanan sistolik penderita ≥ 160 dan diastolik ≤ 100 (Brunton *et al.*, 2011). Pada hipertensi stadium 1 disarankan menggunakan obat kelompok diuresis thiazid, dapat dipertimbangkan *angiotensin converting inhibitor* (ACE-I), *angiotensin receptor blocker* (ARB), β - *blocker*, *calcium channel blocker* (CCB) atau kombinasi. Terapi untuk hipertensi stadium 2 disarankan kombinasi dua obat seperti diuresis thiazid dan ACE-I atau ARB atau β - *blocker* atau CCB (American Pharmacist Association, 2013).

Salah satu obat hipertensi yang umum di gunakan adalah bloker reseptor angiotensin II (ARB). Mekanisme kerja ARB sendiri yaitu berkaitan dengan ikatan dengan reseptor AT_1 dengan afinitas tinggi dan selektif terhadap reseptor AT_1 dibandingkan reseptor AT_2 . Mekanisme kerja dari antagonis reseptor angiotensin II adalah dengan memblok efek dari angiotensin II lalu memicu efek merelaksasikan otot polos menghasilkan vasodilatasi, meningkatkan eksresi garam dan air di ginjal, mengurangi volume plasma, dan mengurangi hipertrofi seluler (Brunton *et al.*, 2011).

Obat yang termasuk ke dalam bloker reseptor angiotensin II (ARB) antara lain kandesartan silektil, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan dan valsartan (Brunton *et al.*, 2011).

Valsartan termasuk ke dalam daftar penjualan obat-obatan dengan penjualan terbanyak pada tahun 2013 di Amerika dengan total pendapatan \$ 2.124.245.000. Hal ini menjadikan valsartan sebagai obat penurun tekanan darah tinggi yang paling banyak digunakan diantara obat penurun tekanan darah lain (Anonim, 2015). Valsartan merupakan derivat nonpeptida tetrazole, memiliki efek farmakologis sama dengan losartan. Tidak seperti losartan, valsartan bukan merupakan *prodrug* dan aktivitas farmakologiknya tidak bergantung pada hidrolisis di hati (AHFS *Drug Information*, 2005).

Industri farmasi harus membuat obat sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar (registrasi) dan tidak menimbulkan resiko yang membahayakan penggunaannya yang disebabkan oleh mutu rendah, tidak aman, atau tidak efektif. Untuk mendapatkan mutu yang konsisten dan dapat diandalkan, diperlukan sistem penjaminan mutu yang didesain secara menyeluruh dan diterapkan secara benar dengan menginkorporasi cara pembuatan obat yang baik termasuk pengawasan mutu dan manajemen risiko mutu. Sistem penjaminan mutu pembuatan sediaan obat meliputi kualifikasi terhadap fasilitas, sistem, dan peralatan dan validasi terhadap metode analisis. Validasi yang dilakukan mencakup validasi proses baru ataupun validasi ulang terhadap perubahan proses (BPOM, 2012).

Untuk menjamin studi bioavailabilitas yang efektif diperlukan pengembangan metode analisis yang sesuai. Menurut Wellington dan Fauld (2002) 80 mg valsartan diberikan secara oral memberikan konsentrasi maksimum dalam plasma 1,64 µg/mL. Menurut Mak *et al.* (2015) 160 mg valsartan dalam sediaan tablet memberikan konsentrasi maksimum dalam

plasma 3,567 µg/mL. Menurut Abdallah, dan Zeid (2013) 320 mg valsartan dalam sediaan tablet memberikan konsentrasi maksimum dalam plasma 6,8 µg/mL. Kadar valsartan yang kecil dalam plasma membutuhkan metode yang memiliki kepekaan yang cukup tinggi.

Penentuan kadar valsartan dalam sediaan farmasi telah banyak dilakukan, akan tetapi penentuan kadar valsartan tunggal dalam plasma darah masih jarang dilakukan. Kendre dan Banerjee (2012) telah melakukan pengembangan metode kuantifikasi valsartan dalam sediaan tablet. Penelitian Kendre menggunakan fase diam C-18 (Kromasil, 250 x 4,6 mm) dengan ukuran partikel 5µm, fase gerak ACN: buffer fosfat pH 3,5 ditambahkan beberapa tetes *triethylamine* dalam larutan buffer, dan diamati menggunakan detektor *ultra violet* 250 nm. Koefisien korelasi dari persamaan regresi untuk valsartan sebesar 0,996 dan untuk persen perolehan kembali didapatkan 99% hingga hampir 100%.

El-Gizawy *et al.* (2012) melakukan penelitian pengembangan metode KCKT sebagai penentuan secara simultan dari *amlodipine besylate* (AML), valsartan (VAL), *hydrochlorothiazide* (HCT) dalam sediaan tablet dan *spiked plasma*. Penelitian dilakukan menggunakan kolom kromatografi RP-C18 (150 mm x 4,6 mm), fase gerak asetonitril-dapar fosfat (0,05M) dengan pH 2,8 (40:60, v:v), kecepatan alir 0,8 mL/min dan dideteksi pada panjang gelombang 227 nm. Waktu retensi untuk HCT, AML dan VAL masing-masing 2,26; 3,16; 11,19 menit dengan persen perolehan kembali sebesar 99,78%; 99,94%; dan 99,96%. Penelitian lainnya tentang pengembangan metode valsartan dalam plasma dilakukan oleh Gonzalez *et.al.* (2010), Penelitian ini melakukan pengembangan metode beberapa obat yang digunakan dalam terapi kardiovaskular menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi-*tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS) dengan *electrospray ionization* (ESI) dengan *multiple reaction monitoring*

mode (MRM). Fase gerak yang digunakan adalah asetonitril, air mengandung 0,01% asam format dan 10 mM ammonium format pada pH 4,1.

Macek *et al.* (2006) melakukan penelitian penentuan valsartan dalam plasma dengan menggunakan pengendapan protein dengan KCKT. Pengujian dilakukan dengan menggunakan metanol sebagai pengendap protein dan *reversed phase* kromatografi dengan deteksi fluorometrik. Penelitian dilakukan menggunakan kolom ODS (50 mm x 4 mm, 5 μ m partikel), fase gerak terdiri dari asetonitril : 15 mM dihidrogenkalium fosfat pH 2,0 (45:55, v/v). detektor fluometri dijalankan pada 234/374 nm (panjang gelombang eksitasi/emisi) diperoleh batas deteksi 100ng/mL dengan 0,2 mL plasma.

Oleh karena kebutuhan akan metode untuk menentukan valsartan maka dikembangkanlah metode penentuan kadar valsartan dalam plasma darah manusia secara *in vitro* menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Dalam penelitian ini dilakukan pengembangan metode yang dilakukan terhadap penelitian Kendre dan Banerjee (2012) dan El-Gizawy *et al.* (2012) dengan menggunakan fase gerak asetonitril : buffer fosfat dengan pH lebih tinggi diharapkan peningkatan pH akan mengurangi sifat korosif terhadap alat namun tidak mengurangi validitas metode analisis. Disisi lain pada penelitian ini digunakan metode ekstraksi yang lebih sederhana yaitu dengan ekstraksi dengan pengendapan protein menggunakan pelarut organik metanol dan asetonitril. Diharapkan metode ekstraksi ini lebih mudah diaplikasikan dan memberikan hasil yang lebih baik daripada Macek *et al.* (2006).

1.2. Perumusan Masalah

Bagaimana mengembangkan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang dapat digunakan untuk penetapan kadar valsartan dalam plasma darah manusia secara *in vitro*?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengembangkan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang dapat digunakan untuk penetapan kadar valsartan dalam plasma darah manusia secara *in vitro*.

1.4. Hipotesa Penelitian

Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dapat digunakan untuk penetapan kadar valsartan dalam plasma darah manusia secara *in vitro*

1.5. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) untuk penetapan kadar valsartan dalam plasma darah manusia secara *in vitro* yang bermanfaat untuk bidang klinis dalam menjalankan *therapeutic drug monitoring* maupun sebagai acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya dalam mengembangkan farmakokinetik, bioavailabilitas dan bioekuivalensi.