

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Flunarizine HCl merupakan derivat piperazine (Holmes, Brogden, Heel, Speight and Avery, 1984) yang bekerja sebagai senyawa penghambat masuknya ion kalsium selektif (Van Nueten and Vanhoutte, 1981) dan aktivitas pemblokiran histamin H1 (Van Nueten and Janssen, 1973). Flunarizin HCl digunakan sebagai antimigrain, antivertigo dan terapi tambahan dalam penatalaksanaan epilepsy (Holmes *et al*, 1984) (AA Pharma Inc., 2010).

Di Indonesia terdapat 17 merek sediaan flunarizin dihidroklorida yang beredar dan semuanya dalam bentuk sediaan tablet (Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2020). Namun setelah dicari dalam beberapa pustaka standar, antara lain Farmakope Indonesia, *United State of Pharmacopeia (USP) 42 2019*, *British Pharmacopeia (BP) 2020*, *Indian Pharmacopoeia 2010*, dan *Japanese Pharmacopoeia 2016*, komoditi obat ini belum memiliki monografi resmi.

Pada *Pharmacopoeia of The People's Republic of China* (Farmakope China) 2010, monografi yang ada adalah dalam bentuk sediaan kapsulnya. Penetapan kadar flunarizin HCl bentuk sediaan kapsul dalam monografi Farmakope China 2010 adalah secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dengan fase gerak campuran methanol dan dapar fosfat-trietilamin pada pH 3,5, sedangkan uji disolusinya menggunakan metode keranjang pada 100 RPM yang kemudian kadar zat terdisolusinya ditetapkan dengan metode KCKT yang sama pada penetapan kadarnya. Namun, metode disolusi untuk sediaan kapsul tidak bisa langsung digunakan untuk sediaan tablet tanpa optimasi terlebih dahulu karena tujuan optimasi adalah mengidentifikasi kondisi uji *in vitro* yang mampu mendiskriminasikan perbedaan formulasi atau variasi kritis dalam proses produksi (Brown, 2005).

KCKT telah digunakan secara luas pada laboratorium pengujian obat di Badan Pengawas Obat dan Makanan RI (FI V, 2014). Jika metode untuk parameter pengujian suatu obat tidak tersedia, Badan POM akan mengembangkan metode yang digunakan hanya dalam lingkup internal instansi. Pengembangan metode secara KCKT lebih menguntungkan karena kemampuannya dalam

memisahkan dan sekaligus analisis kuantitatif. Selain itu fitur sistem otomatis yang tersedia memungkinkan penggunaan penuh KCKT 24 jam secara terus menerus sehingga dapat mempercepat proses pengujian dengan memberikan hasil yang presisi, akurat dan spesifik (Chan, Lam, Lee & Zhang, 2004).

Metode spektrofotometri tervalidasi sebelumnya telah dikembangkan untuk penetapan kadar flunarizin dalam serbuk zat aktif, kapsul (Fattah M, El Walily, El Gindy, and Wahbi, 1995) dan zat terdisolusinya dari kapsul menggunakan media HCl 0.1 N metode basket 50 RPM (Busaranon, Suntornsuk, and Suntornsuk, 2005). Optimasi secara titrimetri dan spektrofotometri juga telah dikembangkan untuk sediaan tablet, menggunakan bromin secara *in situ* (Prashanth, Swamy, and Basavaiah, 2016). Sedangkan metode KCKT tervalidasi sebelumnya telah dikembangkan menggunakan fase gerak metanol-larutan pasangan ion (campuran larutan Na heksansulfonat 5 mM dan di-N-butilamin 20 mM) untuk penetapan kadar flunarizin HCl dalam tablet (Kartinasari, Chufianty, and Indrayanto, 2003).

Dalam penelitian ini, pengembangan metode penetapan kadar dan keseragaman kandungan flunarizin HCl dalam sediaan tablet dilakukan dengan mengadopsi monografi flunarizin HCl dalam sediaan kapsul dengan prosedur KCKT (Pharmacopoeia of The People's Republic of China, 2010). Selain itu, metode KCKT lainnya (Deepthi *et al*, 2016) juga dioptimasi sebagai alternative untuk mencari kondisi preparasi dan kromatografi terbaik, yang dikonfirmasi dari nilai kinerja kromatogram puncak flunarizin HCl.

Metode disolusi tablet flunarizin HCl dalam penelitian ini dikembangkan melalui pendekatan kelarutan (USP 39, 2016) dalam berbagai media pH 1,2 sampai 6,8 pada suhu 37°C (ICH Harmonised Guideline, 2018) dan nilai efisiensi disolusi (Khan, 1975) berdasarkan profil disolusi dari berbagai metode disolusi yang dilakukan. Pemilihan metode disolusi adalah berdasarkan kemampuan metode-metode tersebut untuk membedakan karakter disolusi suatu produk obat (disebut juga hyper-discriminating) (Anand, Yu, Conner and Davit, 2011) pada waktu tertentu sehingga uji disolusi dapat berperan sebagai pembeda kualitas berbagai produk yang tampaknya identik (Krämer, Grady and Gajendran, 2005).

Suatu pengujian laboratorium dengan metode pengujian yang lengkap dan handal merupakan tulang punggung BPOM dalam melaksanakan fungsi pengawasan khususnya terhadap setiap komoditi obat yang beredar di pasaran Indonesia. Penetapan kadar, keseragaman kandungan dan disolusi merupakan parameter-parameter kritis untuk menjamin stabilitas suatu sediaan obat dalam masa umur simpannya saat berada di pasaran ([ASEAN Guideline, 2013](#)). Untuk itu diperlukan pengembangan metode terhadap penetapan kadar, keseragaman kandungan dan disolusi. Hasil penetapan kadar menunjukkan komitmen suatu industri farmasi dalam menjaga ketepatan dosis yang diberikan, keseragaman kandungan menunjukkan komitmen dalam penerapan CPOB dan disolusi menunjukkan komitmen dalam menjaga kualitas bahan baku maupun bahan tambahan yang digunakan. Bersama dengan pemerintah, industri farmasi juga bertanggung jawab dalam monitoring ketiga parameter kritis ini agar selalu memenuhi persyaratan sesuai metode yang ada.

B. Masalah Penelitian

Masalah penelitian ini adalah belum adanya metode resmi dalam pustaka standar untuk penetapan kadar, keseragaman kandungan dan uji disolusi flunarizin HCl dalam sediaan tablet secara KCKT. Pemerintah, dalam hal ini lembaga yang berwenang mengontrol kualitas obat, membutuhkan metode disolusi yang selektif sehingga bisa mendeteksi parameter kritis disolusi flunarizin HCL untuk menilai beda mutu suatu produk. Pekerjaan rutin untuk parameter-parameter uji ini tidak bisa dilakukan sehingga menyebabkan pengawasan komoditi ini menjadi terbatas.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengembangkan metode baru untuk penetapan kadar, keseragaman kandungan dan uji disolusi flunarizin HCl dalam sediaan tablet secara KCKT
2. Melakukan validasi terhadap metode tersebut diatas sehingga dapat diusulkan untuk dijadikan metode pengujian rutin untuk mengontrol mutu flunarizin HCl dalam tablet yang beredar di pasaran

D. Hipotesis

H_0 : Penelitian ini dapat menghasilkan metode KCKT baru untuk penetapan kadar, keseragaman kandungan dan penetapan zat terdissolusi dalam tablet flunarizin HCl yang akurat dengan repeatabilitas dan spesifisitas yang memenuhi syarat. Profil disolusi berbagai produk dalam berbagai variasi media dan metode dapat menghasilkan metode yang dapat membedakan produk-produk tersebut secara bermakna.

H_1 : Penelitian ini tidak menghasilkan metode KCKT baru untuk penetapan kadar, keseragaman kandungan dan penetapan zat terdissolusi dalam tablet flunarizin HCl yang akurat dengan repeatabilitas dan spesifisitas yang memenuhi syarat. Profil disolusi berbagai produk dalam berbagai variasi media dan metode tidak menghasilkan metode yang dapat membedakan produk-produk tersebut secara bermakna.

E. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan dalam pengujian rutin sampel komoditi obat flunarizin HCl sehingga menambah jumlah parameter uji kritis yang mampu uji dalam pengujian laboratorium obat Badan POM RI. Selain itu, metode analisa ini juga dapat digunakan pihak industri bersama dengan pemerintah dalam rangka mengontrol kualitas produk obat yang beredar di pasaran. Parameter uji kritis yang valid dan lengkap merupakan salah satu kekuatan Badan POM RI dalam melakukan pengawasan obat yang beredar dalam rangka melaksanakan visi melindungi kesehatan masyarakat Indonesia.