

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dewasa ini, hipertensi masih menjadi salah satu penyakit tidak menular sebagai penyebab utama kejadian kematian prematur di dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) prevalensi hipertensi secara global pada tahun 2019 sebesar 22% dari total penduduk dunia dan mencapai 25% angka kejadian di Asia Tenggara. Indonesia adalah salah satu negara dengan tingkat penderita hipertensi yang tinggi. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang telah dilakukan oleh Kementerian Kesehatan pada tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi kejadian hipertensi di Indonesia meningkat menjadi 34,11% dibandingkan dengan prevalensi pada tahun 2013 sebesar 25,8% (1). Dalam pelaksanaan terapi farmakologi untuk hipertensi umumnya diawali dengan penggunaan obat tunggal. Dalam *guideline* JBC VIII merekomendasikan terapi awal hipertensi adalah *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I), *Angiotensin Resepor Blocker* (ARB), *diuretic thiazide* dosis rendah, dan *Calcium Channel Blocker* (CCB) (2).

Kandesartan sileksetil adalah salah satu obat hipertensi golongan *angiotensin II receptor blocker* (ARB) tipe 1 yang kuat dan sangat selektif tanpa aktivitas agonis. Golongan ARB banyak digunakan dalam pengobatan penyakit salah satunya hipertensi. Obat kandesartan sileksetil yang diindikasikan sebagai pengobatan hipertensi, gagal jantung kongestif dan penggunaan pada terapi profilaksis untuk mengurangi keparahan terjadinya migrain. Penyerapan kandesartan yang buruk menyebabkan disintesisnya kandesartan dalam bentuk *prodrug* ester, yaitu kandesartan sileksetil. Sediaan kandesartan sileksetil yang tersedia di pasaran, yaitu dalam bentuk sediaan tunggal atau kombinasi dengan antihipertensi lainnya. (3)

Kandesartan sileksetil adalah turunan tetrazol (cincin heterosiklik beranggota lima dengan 4 atom nitrogen). Secara klinis kandesartan sileksetil merupakan bentuk *prodrug ester* dari metabolit aktifnya, yaitu kandesartan. (3) Kandesartan sileksetil secara kimiawi adalah  $(\pm)$ -1-Hidroksietil 2-etoksi-1-[p-(o-1H-tetrasol-5-ilfenil)benzil]-7-benzimidazolkarboksilat, sikloheksilkarbonat (ester), dengan rumus kimia  $C_{33}H_{34}N_6O_6$  dan memiliki berat molekul 610,66. Kandesartan sileksetil berbentuk kristal putih atau serbuk putih dengan sifat kelarutannya yang praktis tidak

larut dalam air dan agak sukar larut dalam metanol (4). Berdasarkan strukturnya kandesartan sileksetil memiliki gugus fungsi ester dan gugus tetrazol dengan rantai samping lipofilik. Pada metabolit aktifnya, yaitu kandesartan terdapat gugus karboksil pada posisi 7 cincin benzimidazol yang memberikan sifat pemblokiran reseptor angiotensin II (5).

Kualitas dan keamanan suatu sediaan obat dapat dibuktikan melalui pengujian penjaminan mutu obat, diantaranya seperti uji identifikasi, uji kemurnian, dan penetapan kadar. Sediaan obat yang berkualitas baik dapat menunjang tercapainya efek terapeutik yang diharapkan. Persyaratan mutu obat salah satunya adalah kadar zat yang dikandung dalam obat tersebut mengacu pada persyaratan di dalam Farmakope Indonesia. Kadar kandesartan sileksetil yang tertera pada Farmakope Indonesia adalah tidak kurang dari 98,7% dan tidak lebih dari 101,0%  $C_{33}H_{34}N_6O_6$ , dihitung terhadap zat anhidrat (4). Penetapan kadar suatu obat tersebut dapat dilakukan dengan berbagai metode yang berbeda-beda dan telah tervalidasi.

Dalam menggunakan metode yang dipilih untuk melakukan penetapan kadar obat perlu dilakukan validasi. Validasi metode merupakan suatu proses yang digunakan untuk memastikan bahwa prosedur analitik yang digunakan untuk pengujian tertentu sesuai dengan tujuan penggunaannya. Hasil pengujian dari validasi metode dapat digunakan untuk menilai kualitas, reliabilitas dan konsistensi analitik (6). Validasi memastikan bahwa kinerja metode dan pedoman yang mencakup parameter dasar akurasi, presisi, selektivitas, sensitivitas, reproduktifitas, dan stabilitas telah sesuai dengan syarat yang ditetapkan. *United States Pharmacopoeia* (USP), 2014 mengklasifikasikan validasi metode analisis ke dalam 3 kategori dengan salah satunya digunakan untuk penetapan kadar suatu komponen melalui percobaan laboratorium dengan tujuan memastikan bahwa prosedur yang digunakan dalam percobaan tersebut memenuhi persyaratan untuk aplikasi analisis (7).

Analisis kandesartan sileksetil telah banyak dilakukan sebelumnya oleh beberapa peneliti baik dalam sediaan tunggal maupun kombinasi. Berdasarkan studi literatur didapatkan beberapa metode yang telah dilaporkan dalam analisis kandesartan sileksetil, yaitu pada Farmakope Indonesia Edisi VI analisis dilakukan dengan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT/HPLC) (4) dan juga

telah dikembangkan oleh para peneliti, seperti yang dilakukan oleh Kamalakkanan *et al*, 2011 dengan menganalisis kandesartan menggunakan fase terbalik HPLC, yaitu fase gerak yang digunakan adalah campuran buffer fosfat (pH 2,5) dan asetonitril 20:80 (v/v) dan menggunakan panjang gelombang deteksi 215 nm (8). Madhavi *et al*, 2017 telah melakukan analisis pada kandesartan dalam sediaan kombinasi dengan hidroklorothiazid menggunakan fase terbalik HPLC dan fase gerak yang digunakan adalah air (pH 2,8): asetonitril (30:70% v/v) serta panjang gelombang deteksi yang digunakan adalah 210 nm menggunakan detektor *photodiode array* (PDA) (9).

Metode lain yang telah dilaporkan adalah *High Performance Thin Layer Chromatography* (HPTLC) yang dilakukan oleh Ambekar dan Kuchekar, 2016 dengan mengembangkan dan memvalidasi stabilitas metode HPTLC untuk analisis kandesartan sileksetil (CDT) dan hydrochlorothiazide (HCT) secara simultan dalam bentuk sediaan farmasi yang menggunakan pelarut toluena: kloroform: etanol: asam asetat glasial (2: 7: 1: 0,1 v/v) sebagai fase gerak dan panjang gelombang yang dipilih untuk pemindaian densitometri adalah 270 nm (10), metode Spektrofluorometri yang dilakukan oleh Sakur dan Hanan, 2010 menganalisis sediaan tablet kandesartan sileksetil pada panjang gelombang eksitasi dan emisi masing-masing adalah 260 nm dan 381 nm (11), dan metode spektrofotometri yang telah banyak dikembangkan, seperti yang dilakukan oleh Jignesh *et al*, 2010 yang menggunakan metode spektrofotometri Q-analisis (12), oleh Arfaraj *et al*, 2013 yang menggunakan metode bivariat spektrofotometri dengan adanya degradasi basa (13), oleh Mukthinuthalapati dan Josyula, 2015 yang menggunakan metode spektrofotometri derivatif secara simultan pada kandesartan sileksetil dan hydrochlorothiazide (14), dan Ravisankar *et al*, 2016 yang menggunakan metode spektrofotometri UV dalam analisis kandesartan sileksetil (15).

Pada penelitian ini metode analisis kandesartan sileksetil yang digunakan adalah pengembangan dengan metode spektrofotometri ultraviolet secara luas daerah di bawah kurva (AUC). Pemilihan metode spektrofotometri ini dinilai lebih mudah dan efisien dari segi biaya maupun waktu dibandingkan dengan KCKT, bersifat selektif, dan sensitif sehingga menjadi salah satu alternatif metode analisis yang dapat dikembangkan dengan praktis jika dibandingkan dengan metode KCKT. Metode AUC dipilih karena dapat memberikan peningkatan sensitivitas terhadap

metode spektrofotometri serta metode yang sederhana. Metode AUC melibatkan perhitungan nilai yang terintegrasi dari absorban sehubungan dengan panjang gelombang antara dua panjang gelombang yang dipilih (16). Dalam proses perhitungan area terikat oleh kurva dan sumbu horizontal sehingga melibatkan perhitungan secara kuantitatif dengan tetap didasarkan pada hukum Lambert-Beer.

Dalam melakukan validasi metode digunakan beberapa pelarut untuk analisis kandesartan sileksetil. Pelarut yang akan digunakan adalah etanol p.a, asam klorida (HCl 0,1 N), dan natrium hidroksida (NaOH 0,1 N). Penentuan pelarut terpilih dari beberapa pelarut tersebut dilihat dari kelarutannya, absorptivitas dan keamanan dari pelarut tersebut. Penggunaan pelarut HCl dan NaOH juga bertujuan untuk melihat keterlibatan asam dan basa terhadap kelarutan kandesartan sileksetil sehingga memberikan penyerapannya yang baik saat proses pengukuran. Pelarut yang dipilih adalah pelarut yang akan memberikan bentuk spektrum serapan maksimum berbentuk lonceng (17). Pelarut yang dipilih kemudian akan digunakan untuk analisis obat kandesartan sileksetil dengan metode luas daerah di bawah kurva. Pemilihan pelarut ini bertujuan untuk mendapatkan hasil yang lebih akurasi, presisi, dan linearitas serta menguji batas deteksi dan batas kuantitasnya dengan tepat.

Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan analisis terhadap kandesartan sileksetil dalam sediaan tablet menggunakan metode spektrofotometri secara luas daerah di bawah kurva dengan menggunakan pelarut yang memberikan bentuk spektrum seperti lonceng. Metode ini diharapkan bisa menjadi informasi terbaru untuk analisis kandesartan sileksetil dalam sediaan tablet.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah metode spektrofotometri ultraviolet secara luas daerah di bawah kurva (AUC) dapat dikembangkan dengan beberapa pelarut sebagai analisis penetapan kadar tablet kandesartan sileksetil?
2. Apakah hasil uji validasi terhadap metode spektrofotometri ultraviolet secara luas daerah di bawah kurva (AUC) memenuhi persyaratan validasi sebagai analisis penetapan kadar tablet kandesartan sileksetil?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui apakah metode spektrofotometri ultraviolet secara luas

daerah di bawah kurva (AUC) dapat dikembangkan dengan beberapa pelarut sebagai analisis penetapan kadar tablet kandesartan sileksetil.

2. Untuk mengetahui apakah hasil uji validasi terhadap metode spektrofotometri ultraviolet secara luas daerah di bawah kurva (AUC) memenuhi persyaratan validasi sebagai analisis penetapan kadar tablet kandesartan sileksetil.

#### 1.4 Hipotesis

H<sub>1</sub> : Metode spektrofotometri ultraviolet secara luas daerah di bawah kurva (AUC) dapat dikembangkan dengan beberapa pelarut sebagai analisis penetapan kadar tablet kandesartan sileksetil.

H<sub>2</sub> : Hasil uji validasi terhadap metode spektrofotometri ultraviolet secara luas daerah di bawah kurva (AUC) memenuhi persyaratan validasi sebagai analisis penetapan kadar tablet kandesartan sileksetil.

