

## ARTIKEL *REVIEW*: ANALISIS AMLODIPIN DENGAN METODA KCKT DAN SPEKTROFOTOMETRI UV

Neng Rika Nurhayati\*, Febrina Amelia Saputri

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km.21 Jatinangor 45363, Telp. 022 7996200, Fax 022 7796200

E-mail : [nengrika12@gmail.com](mailto:nengrika12@gmail.com)

### ABSTRAK

Amlodipin merupakan salah satu antagonis kalsium golongan dihidropiridin yang bekerja menghambat masuknya ion kalsium melalui membrane kedalam otot polos vascular dan otot jantung. Beberapa metode analisis telah dikembangkan untuk menentukan kadar amlodipin dalam sediaan tablet, diantaranya dengan metode spektrofotometri UV dan kromatografi cair kinerja tinggi. Metode spektrofotometri UV dan KCKT masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan. Oleh karena itu, artikel review ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kadar amlodipin dalam sediaan tablet secara spektrofotometri UV dan KCKT dalam hal ketepatan, ketelitian dan sensitivitas, dalam analisis amlodipin ini memenuhi persyaratan uji validasi dan parameter lainnya. Hasil artikel *review* ini menunjukkan analisis amlodipin secara spektrofotometri UV dan KCKT memiliki ketepatan, ketelitian, dan sensitivitas yang baik.

**Kata kunci :** *Amlodipin, Spektrofotometri UV, KCKT*

### ABSTRACT

*Amlodipine is one of dihydropyridine group of calcium antagonists that inhibit the influx of calcium ions through the membrane into the vascular smooth muscle and cardiac muscle. Several analytical methods have been developed to determine the levels of amlodipine in tablet dosage form, such as by UV spectrophotometric method and high performance liquid chromatography. Spectrophotometric UV and HPLC methods each have advantages and disadvantages. Therefore, this review article aims to compare the levels of amlodipine in tablet dosage by UV spectrophotometry and HPLC in terms of accuracy, precision and sensitivity, in the analysis of amlodipine is compliant validation test and other parameters. The results of this review article shows amlodipine analysis by spectrophotometry UV and HPLC have, precision accuracy, and good sensitivity.*

**Keywords:** *Amlodipine, UV spectrophotometry, HPLC*

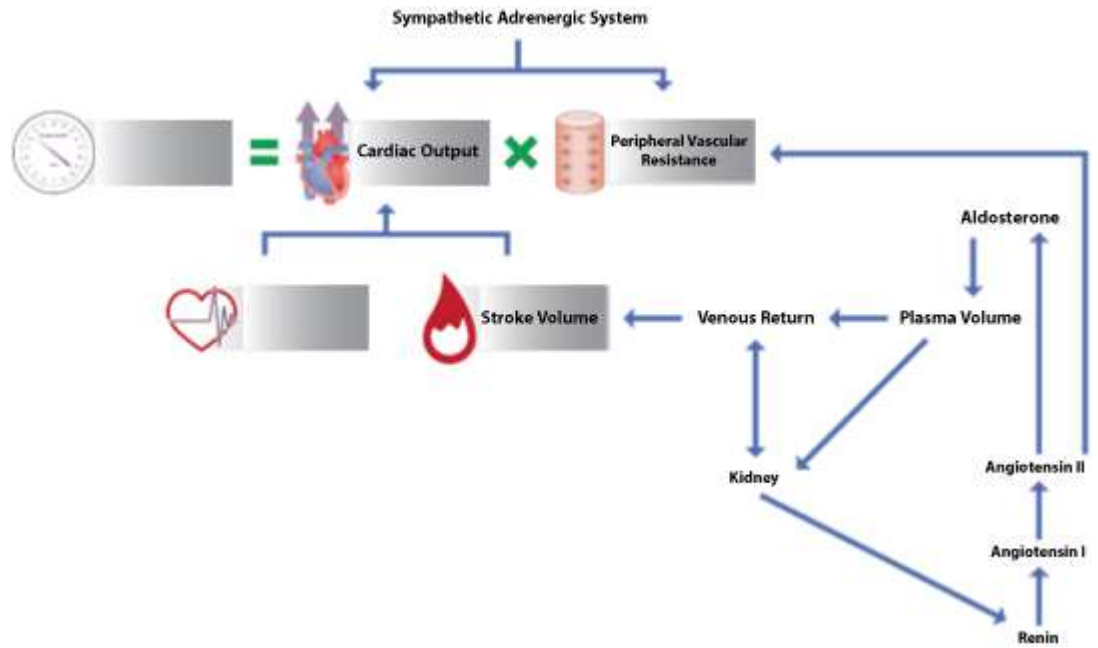
### Pendahuluan

Penghambat kanal kalsium dibagi menjadi tiga kelas kimia, masing-masing dengan sifat farmakokinetik dan indikasi klinis yang berbeda<sup>[1]</sup>. Hipertensi merupakan penyebab utama kematian

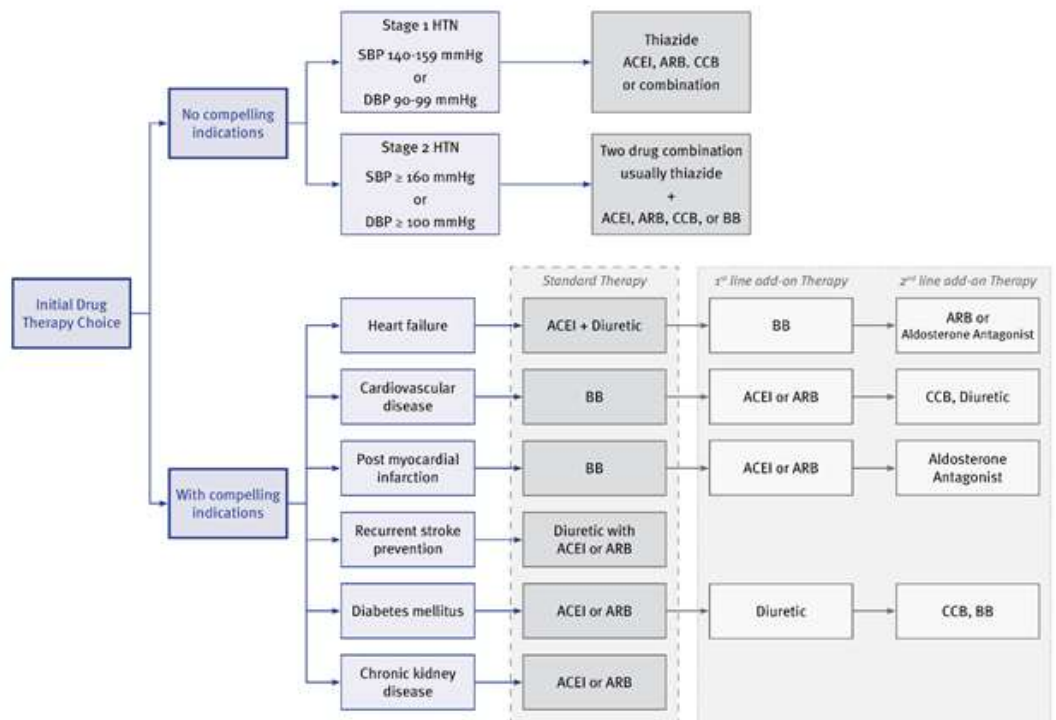
kardiovaskular di seluruh dunia. Sebuah aturan terapi yang kompleks diperlukan pada pasien hipertensi untuk mengontrol tekanan darah, yang menyebabkan ketidaknyamanan pasien, kepatuhan pasien dapat ditingkatkan dengan pemberian kombinasi dosis tetap agen anti hipertensi yang efektif

menurunkan tekanan darah. Beberapa kombinasi dosis tetap dari obat antihipertensi tersedia di pasaran<sup>[2,3]</sup>. Amlodipin mengurangi resiko penyakit kardiovaskular dan kematian dibandingkan dengan terapi antihipertensi selain kalsium channel bloker lainnya. Amlodipin banyak digunakan untuk pengobatan angina dan hipertensi<sup>[4]</sup>. Kalsium channel blockers (CCBs) secara luas banyak digunakan untuk pengelolaan hipertensi dan angina. penjualan obat resep dari CCBs di Amerika Serikat mencapai US \$ 11,6 miliar pada tahun 2004, menjadikannya obat yang diresepkan paling banyak penjualannya kedelapan. Amlodipin adalah CCB paling sering diresepkan di antara

obat yang sering diresepkan untuk orang dewasa di Amerika Serikat. Di antara berbagai golongan dari CCBs, *long-acting* dihydropyridines, termasuk amlodipine, felodipine dan formulasi nifedipine *extended-release* , yang direkomendasikan untuk pengobatan hipertensi pada pasien dengan angina pektoris stabil. CCBs juga digunakan sebagai tambahan dalam manajemen hipertensi refrakter atau iskemia refrakter pada pasien gagal jantung yang tidak efektif dengan penggunaan  $\beta$  blockers dan nitrat. Pada keadaan ini dengan disfungsi ventrikel kiri, amlodipine merupakan obat yang sering digunakan<sup>[5]</sup>.



Pengaturan normal tekanan darah



Algoritma untuk pengobatan hipertensi

Agent	Usual dose range in mg/day (Frequency per day)	Major Adverse Effects
<b>CCB- Dihydropyridines</b>		Dizziness, facial flushing, edema, headache, and reflex tachycardia, gingival hyperplasia with nifedipine
Amlodipine	2.5–10 (1)	
Felodipine	2.5–20 (1)	
Isradipine	5–10 (2)	
Nicardipine sustained release	60–120 (2)	
Nifedipine long-acting	30–60 (1)	
Nisoldipine	10–40 (1)	
<b>CCB- non-Dihydropyridines</b>		Atrioventricular (AV) block, bradycardia, constipation, dizziness, edema, gingival hyperplasia, headache, heart failure
Diltiazem sustained release	120–360 (2)	
Diltiazem extended release	120–480 (1)	
Verapamil immediate release	80–320 (2)	
Verapamil sustained release	120–480 (1-2)	
Verapamil controlled-onset extended-release	180–480 (1)	

Table 6: Oral Calcium Channel Blockers (CCB).

Setelah pemberian dosis terapeutik secara oral, amlodipin diabsorpsi dengan baik dan kadar puncak dalam plasma tercapai setelah 6 – 12 jam. Volume distribusi amlodipin kira-kira 20 L/kg. Waktu paruh eliminasi plasma terminal adalah 35 – 50 jam dan konsisten pada pemberian dosis sekali sehari. Sebanyak 97,5% amlodipin dalam sirkulasi terikat dengan protein plasma. Amlodipin sebagian besar di metabolisme dihati menjadi metabolit inaktif, diekskresikan melalui urin sebesar 10% dalam bentuk tidak berubah dan 60% sebagai metabolit<sup>[6]</sup>. Kalsium Channel Blocker menstimulasi aktivitas vasodilator dengan mengurangi masuknya kalsium ke dalam sel di dinding arteri dengan mengganggu saluran kalsium dalam membran sel otot polos pembuluh darah<sup>[7,8]</sup>. Ada perbedaan

struktural dan fungsional antara kedua jenis obat CCB, Dihydropyridines derivatif dilator yang baik bagi arteri koroner dan perifer, non-dihydropyridines derivatif memiliki efek yang jelas pada konduksi jantung<sup>[9]</sup>.

Sifat kelarutan amlodipin mudah larut dalam etanol, kloroform, dan dalam eter. Dalam penetapan kadar bahan baku amlodipin dilakukan secara asidimetri, dan dalam penetapan kadar tablet dilakukan dengan metode kromatografi cair kinerja tinggi, kromatografi gas, dan spektrofotometri ultraviolet.

Menggunakan metode spektrofotometri untuk menetapkan kadar amlodipin dalam sediaan tablet yang beredar dipasaran apakah memenuhi persyaratan mutu obat. Sehingga dengan

kadar yang tepat obat dapat memberikan efek terapi yang dikehendaki.

Aktivitas farmakologi suatu obat tergantung dari 2 faktor yaitu kerapatan struktur kimia dan stereokimianya. Perubahan pada farmakofornya bisa menyebabkan perubahan secara farmakologi ataupun toksisitasnya, untuk menggambarkan efikasi dan toksisitas. Adanya gugus 1,4 dihidropirin dan substitusi cincin lipofilik pada posisi 4, rantai alkil pendek pada posisi 2 dan 6, gugus ester dengan rantai panjang alkoksi pada posisi 3 dan 5 tersebut, maka dapat memprediksikan bahwa golongan Calcium Channel blocker merupakan senyawa yang tidak stabil. Di dalam European Pharmacopeia, untuk penetapan kadar amlodipin digunakan metode KCKT fase terbalik<sup>[10]</sup>. Menggunakan metode spektrofotometri untuk menetapkan kadar amlodipin dalam sediaan tablet yang beredar dipasaran apakah memenuhi persyaratan mutu obat. Sehingga dengan kadar yang tepat obat dapat memberikan efek terapi yang dikehendaki<sup>[10]</sup>.

## Metode

Pencarian sumber acuan artikel *review* ini dilakukan untuk mengambil dan menyadur referensi berupa jurnal ilmiah, artikel ilmiah, dan buku yang berkaitan dengan analisis amlodipin dengan metoda KCKT dan UV. Melalui situs NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) kata kunci terkait analisis amlodipin dengan metoda KCKT dan UV yang dicari menunjukkan beberapa jurnal ilmiah, artikel ilmiah, dan buku yang dapat digunakan dalam pembuatan artikel *review* ini. Adapun kriteria inklusi dari jurnal ilmiah, artikel ilmiah, dan buku yang digunakan antara lain, jurnal ilmiah, artikel ilmiah, dan buku yang dimaksudkan merupakan naskah publikasi 10 tahun terakhir (tahun 2006 – 2016), memuat tema analisis amlodipin dengan metoda KCKT dan UV secara detail dan merupakan artikel ilmiah, jurnal ilmiah dan buku dengan publikasi internasional. Adapun kriteria eksklusi dari jurnal ilmiah, artikel ilmiah, dan buku pada penulisan artikel *review* ini adalah jurnal ilmiah, artikel ilmiah, dan buku yang tidak

lengkap atau tidak membahas mengenai tema analisis amlodipin dengan metoda KCKT dan UV secara detail. Dalam pencarian jurnal ilmiah, artikel ilmiah, dan buku dilakukan dengan pencarian berdasarkan kata kunci yaitu analisis amlodipin dengan metoda KCKT dan UV. Dari 21 jurnal ilmiah, artikel ilmiah, dan buku yang diperoleh dengan kata kunci yang dimaksudkan, kemudian diskriming kriteria inklusi dan eksklusi, maka digunakan 14 jurnal utama dan 1 buku terkait analisis amlodipin dengan metoda KCKT dan UV. Dan sisanya dijadikan materi pendukung untuk penulisan artikel *review* ini.

Hasil

Table 1. Ringkasan Analisis Amlodipin dengan Metoda KCKT dan Spektrofotometri UV

Analit	Cara Analisis	Deteksi Panjang Gelombang	Beers law limit	Absortivitas Molar	Persamaan Regresi	Koefisien Korelasi	LOD-LOQ	Linearitas	Presisi	Akurasi
Amlodipin	UV	360 nm	15-75µg/mL	$0.6485 \times 10^4$ L/mol.cm	$y = mx + c$ $y = 0,007x + 0,11$	0.999		0,999	1.88 µg/ml	99.23%
Amlodipin	UV	247 nm	10-60µg/mL	$2.74 \times 10^4$ L/mol/cm	$y = mx + c$ $y = -17,45x + 54,684$	0.999886	1-5 µg/ml	0,99986	50 µg/ml	150 %

Amlodipin	UV	363 nm	1-3 µg/mL		$y=mx+c$ $y=0,0021x+0,1$ 83	0.9996	0.3786 – 1.1470 µg/ml		1.429 µg/ml	97.74 %
Amlodipin	UV	290 nm	10–80 µg/ml		$y=mx+c$ $y=0,003x+0,01$ 1	0.9996	5.5-8.5 µg/ml	0,9996		99.9%

Analit	Cara analisis	Instrument	Kolom	Laju alir	Panjang gelombang	Fase gerak	Detektor
--------	---------------	------------	-------	-----------	-------------------	------------	----------



Amlodipin	KCKT	Agilent 1200	RP-C18 Phenomenex Kinetex (150 × 4.6 mm i.d) P.N. 00F-4462-E0	0.8 mL/min dengan volume injeksi 20 µL.	227 nm	Acetonitrile- buffer phosphate (0.05 M)	
Amlodipin	KCKT	Shimadzu japan	ODS 3V, 150 mm × 4.6 mm, 5.0 µm partikel	1.1 mL·min <sup>-1</sup>	260 nm	Pelarut A: 0,025 MKH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH 4,4 (± 0,05) dengan OPA (1ml untuk 100ml) Pelarut B : Acetonitrile	PDA
Amlodipin	KCKT	Acquity Hplc	Zorbax RP-8, 50x4.6 mm, 3.5µ	1.2mL/min dengan volume injeksi 2µL	237 nm	Buffer dan acetonitrile 64:34v/v	PDA

Amlodipin	KCKT	Shimadzu	5µm Nucleodur® C18 column (250×4.6mm ID)	1.3 ml min <sup>-1</sup>	238 nm	Acetonitrile: buffer fosfat pH 4.5 (60:40v/v)	SPD-10Avp
Amlodipin	KCKT	Agilent 1220	Qualisil BDS C18 (250 mm X 4.6 i.d., 5 µm partikel	1 ml min. <sup>-1</sup> dengan volume injeksi 20µl	281 nm	Asam ortofosfat dan asetonitril (60:40)	Model G 1314

## Pembahasan

Hipertensi merupakan penyakit heterogen yang dapat disebabkan oleh penyakit spesifik (hipertensi sekunder) atau mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer). Penyebab utama kematian pada hipertensi adalah kardiovaskular, dan gagal ginjal. Berdasarkan struktur kimianya amlodipin merupakan antagonis kalsium golongan dihidropiridin yang menghambat masuknya ion kalsium melalui membrane kedalam otot polos vascular dan otot. Amlodipin absorpsinya lambat, efeknya lebih lama, waktu paruh plasma 35 sampai 50 jam, serta efek dan kadar dalam plasma meningkat selama 7-10 hari terapi. Amlodipin menghasilkan vasodilatasi arteri perifer dan dilatasi koroner. Namun amlodipin juga menyebabkan takikardia reflex mungkin karena waktu paruhnya yang lama menyebabkan puncak minimum dalam konsentrasi plasma. Efek antihipertensi amlodipin adalah dengan bekerja secara langsung sebagai vasodilator arteri perifer yang dapat

menyebabkan penurunan resisten vascular serta penurunan tekanan darah. Dosis satu kali sehari akan menghasilkan penurunan tekanan darah yang berlangsung selama 24 jam. Efek antiangina amlodipin adalah melalui dilatasi arteriol perifer sehingga dapat menurunkan resistensi perifer total, karena amlodipin tidak mempengaruhi frekuensi denyut jantung. Dalam artikel *review* ini metode yang digunakan yaitu Spektrofotometri uv dan kromatografi cair kinerja tinggi, pada beberapa literature penetapan kadar amlodipin dalam sediaan tablet dapat digunakan dengan kromatografi cair kinerja tinggi, KCKT memiliki kepekaan analisis yang tinggi namun memerlukan biaya yang relative mahal dalam pelaksanaannya. Dilihat dari struktur amlodipin mempunyai gugus kromofor dan ausokrom, maka senyawa ini dapat menyerap radiasi pada panjang gelombang di daerah ultraviolet. Berdasarkan hal tersebut, maka dapat memilih metode spektrofotometri ultraviolet sebagai metode yang digunakan pada penetapan kadar amlodipin dalam sediaan tablet, karena metode ini memiliki

banyak keuntungan antara lain dapat digunakan untuk analisis suatu zat dalam jumlah kecil, pengerjaannya murah dan mempunyai kepekaan analisis cukup tinggi. Spektrofotometri uv merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul dari suatu zat kimia, panjang gelombang untuk spektrofotometri uv yaitu pada 190-380 nm (Dirjen POM, 1995). Kromatografi cair kinerja tinggi salah satu metode berdasarkan pada teknik kromatografi dimana fase geraknya berupa cairan dan fase diam dapat dalam bentuk cair atau padat. Kromatografi cair kinerja tinggi memiliki banyak pilihan fase gerak dan fasa diam nya luas untuk digunakan, serta daya pisah tinggi, dan volume sampel kecil. Panjang gelombang yang digunakan untuk analisis amlodipin dengan spektrofotometri uv secara kuantitatif adalah panjang gelombang dimana terjadi serapan maksimum. Pada panjang gelombang maksimum kepekaannya juga maksimum karena pada panjang gelombang maksimum tersebut perubahan absorbansi untuk setiap satuan konsentrasi

adalah yang paling besar, pada panjang gelombang maksimum, bentuk kurva baku absorbansi datar dan pada kondisi tersebut hukum Lambert Beer akan terpenuhi maka dapat digunakan untuk mencari persamaan regresi linier, jika dilakukan pengukuran ulang maka kesalahan yang terjadi pada pengulangan akan kecil sekali, karena digunakan panjang gelombang maksimum, disini panjang gelombang yang digunakan berbeda-beda karena setiap pengukuran memiliki perbedaan serapan maksimum, maka harus dibandingkan dengan larutan blanko yaitu pelarut yang digunakan untuk melarutkan zat uji. Fase gerak yang digunakan dengan analisis menggunakan KCKT untuk pemisahan ini yaitu fase gerak yang digunakan untuk mengelusi adalah campuran larutan buffer dengan methanol atau campuran air dengan asetonitril karena keduanya memiliki sifat non polar, dan fase diam yang digunakan dalam tabel diatas yaitu *oktadesil silica* (ODS atau C<sub>18</sub>) karena mampu memisahkan senyawa-senyawa dengan kepolaran yang rendah, sedang maupun tinggi. Validasi merupakan suatu tindakan

penilaian terhadap parameter tertentu pada prosedur penetapan yang dipakai untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan. Parameter analisis yang ditentukan pada validasi adalah akurasi, presisi, linearitas, limit deteksi, limit kuantitasi, dan rentang. Akurasi yaitu ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya, akurasi dinyatakan sebagai persen perolehan. Presisi merupakan derajat kesesuaian diantara masing-masing hasil uji, presisi dapat diartikan juga sebagai derajat reproduisibilitas atau keterulangan. Linearitas atau kelinieran merupakan kemampuan untuk menunjukkan bahwa nilai hasil uji langsung atau setelah diolah secara matematika dengan konsentrasi analit dalam sampel dalam batas rentang konsentrasi tertentu. Limit deteksi dan limit kuantifikasi adalah nilai parameter, limit deteksi yaitu konsentrasi analit terendah yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko, dan limit kuantifikasi merupakan jumlah analit

terkecil dalam sampel yang masih dapat diukur dalam kondisi percobaan yang sama.

### **Simpulan**

Metode analisis yang dikembangkan untuk penentuan kadar amlodipin dalam bentuk sediaan tablet sangat spesifik, sensitive, dan sederhana untuk dilakukan dengan analisis spektrofotometri uv maupun dengan analisis kromatografi cair kinerja tinggi.

### **Ucapan Terima Kasih**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kepada Ibu Febrina Amelia Saputri selaku dosen pembimbing sekaligus penulis dalam artikel *review* ini yang telah membimbing dan memberi masukan terhadap penulisan. Serta kepada teman – teman dalam satu bimbingan penulisan yang telah memberi semangat dan meluangkan waktu untuk berdiskusi juga berbagai pihak yang membantu dalam penulisan artikel *review* ini.

### **Konflik Kepentingan**

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

#### Daftar Pustaka

- [1] Mahmoud A. Omar, Osama H. Abdelmageed, Ahmed A. Abdelgaber, Safaa F. Saleh. Spectrophotometric determination of some calcium channel blockers using Sulfochlorophenol-S, Bromopyrogallol red, Eriochrome cyanine-R and Pyrocatechol violet. 2013: (5), 514-525
- [2] Miura S, Saku K. Efficacy and safety of angiotensin II type 1 receptor blocker/calcium channel blocker combination therapy for hypertension: focus on a single-pill fixed-dose combination of valsartan and amlodipine. *J Int Med Res.* 2012; 40: 1–9.
- [3] Gradman A, Basile J, Carter B, Bakris G. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens.* 2011; 13: 146–154.
- [4] Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27:1136- 1151.
- [5] Canadian Hypertension Education Program. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations: The scientific summary – an annual update. *Can J Cardiol* 2007;23:521-7.
- [6] Ashley, C., dan Currie, A. (2009). *The Renal Drug Handbook*. Edisi ketiga. New York: Radcliffe Publishing. Hal. 44, 94, 116, 149, 338, 522, 762.
- [7] Walker R, Whittlesea C (2012) *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. (5th edn), London: Churchill Livingstone.
- [8] Wells B, DiPiro J, Schwinghammer T, DiPiro C (2012) *Pharmacotherapy Handbook*, (8th edn), McGraw Hills.
- [9] Martin J (2008) *Hypertension Guidelines: Revisiting the JNC 7 Recommendations*. *The Journal of Lancaster General Hospital* 3: 91-97.
- [10] Alvarez, L., Sturm, J.A., and Nunez, V., Hydrolytic degradation of nitrendipine and nisoldipine. *Bioelectrochemistry Laboratory, Chemical and Pharmaceutical Sciences Faculty*, p 887-895, University of Chile, Chile.
- [11] M.S.Kondawar, K.G.Kamble, K.S.Raut, K.H.Maharshi. UV Spectrophotometric estimation of Amlodipine besylate and Telmisartan in Bulk drug and Dosage form by Multiwavelength Analysis. *International Journal of ChemTech Research.* 2011: (3) 1274-1278
- [12] Shyni Bernard, Molly Mathew, K.L.Senthilkumar, K.N.Girija. Simultaneous Estimation of *Atorvastatin Calcium* and *Amlodipine besylate* by UV Spectrophotometric method using hydrotropic solubilization. *Hygeia.J.D.Med.* 2013 : (1) 105-112
- [13] Nashwah Gadallah Mohamed. Simultaneous Determination of Amlodipine and Valsartan. *Analytical Chemistry Insights* 2011: (6) 53–59
- [14] A.Kottai Muthu, Rameshwar S, Chidalla SP, D.Satheesh K, R.Manavalan. Simultaneous Estimation of Telmisartan and Amlodipine by UV Spectrophotometric Method Using Multi Component Mode of Analysis. *International Research Journal of Pharmacy.* 2011: (5) 175-180
- [15] Samya M. El-Gizawy, Osama H. Abdelmageed, Mahmoud A. Omar, Sayed M. Deryea, Ahmed M. Abdel-Megied. Development and Validation of HPLC Method for Simultaneous

- Determination of Amlodipine, Valsartan, Hydrochlorothiazide in Dosage Form and Spiked Human Plasma. *American Journal of Analytical Chemistry*. 2012: (3) 422-430
- [16] A. Kottai Muthu, R. Sankhla, Sh. Gupta, A.A. Smith, R. Manavalan. Development and Validation of a Reversed Phase HPLC Method for Simultaneous Determination of Amlodipine and Telmisartan in Pharmaceutical Dosage Form. *J. Appl. Chem. Res.*(2010): (12) 43-52
- [17] N. Delhiraj, S. Anbazhagan. Validated chromatographical methods for the simultaneous estimation of antihypertensive drugs in multicomponent formulations. *Der Pharma Chemica*, 2012 : (6) 2416-2421
- [18] Megha Rai, PB Kawde. Simultaneous Determination of Olmesartan, Amlodipine Besylate and Hydrochlorothiazide in Tablet Dosage Form by Using Stability-Indicating HPLC Method. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2013: (4) 560
- [19] E.Sasikiran Goud1, Dr. V. Krishna Reddy, N. Suresh Babu. Development and validation of a ultra performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of hydrochlorothiazide and almodipine in formulations. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2013 : (3) 868-878
- [20] Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia. Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 1083, 1084.