

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lisinopril termasuk dalam kelompok obat *angiotensin-converting enzyme* (ACE) *inhibitor* yang banyak diresepkan untuk menangani tekanan darah tinggi dan gagal jantung kronis. Banyaknya merek tablet lisinopril yang tersedia di pasaran membuat pentingnya jaminan mutu yang konsisten, terutama terkait kadar zat aktif dan profil disolusi. Meskipun metode seperti kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) sering digunakan dalam analisis, metode ini membutuhkan alat yang mahal dan waktu analisis yang relatif lama (Shulyak *et al.*, 2022). Sebagai alternatif, spektrofotometri UV-Vis menawarkan solusi yang lebih hemat biaya, cepat, dan praktis dalam analisis sediaan farmasi, selama metode tersebut tervalidasi dengan baik. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan sekaligus memvalidasi metode spektrofotometri UV-Vis guna mengukur kadar lisinopril dan menilai profil disolusi dari dua *brand* tablet lisinopril yang dijual di pasaran.

Perkembangan teknologi dan ilmu pengetahuan yang pesat turut mendorong kemajuan dalam bidang metode analisis. Untuk itu, dibutuhkan pendekatan analitis yang mampu memastikan bahwa produk tersebut memenuhi kriteria kualitas yang berlaku. Salah satu metode yang dapat dimanfaatkan adalah spektrofotometri UV-Vis (Rivai *et al.*, 2018). Metode ini memiliki keuntungan antara lain dapat digunakan untuk analisis suatu zat dalam jumlah kecil, pengerjaan mudah, sederhana, cukup sensitif dan selektif biayanya relatif murah dan mempunyai kepekaan analisis cukup tinggi. Untuk menguji keabsahan dari metode ini dilakukan validasi dengan parameter akurasi, presisi, batas deteksi dan batas kuantitasi (Musiam *et al.*, 2017).

Meskipun lisinopril memiliki banyak manfaat, terdapat beberapa permasalahan terkait kualitas dan efektivitasnya di pasaran. Salah satu permasalahan utama adalah variabilitas kadar lisinopril dalam sediaan tablet dari berbagai merek, yang dapat memengaruhi efektivitas terapeutiknya (Magbool *et al.*, 2021). Selain itu, profil disolusi dari tiap brand juga bisa

berbeda karena pengaruh eksipien dan formulasi, sehingga berpotensi mempengaruhi laju pelepasan obat ke dalam tubuh (Naveed, 2014). Uji disolusi merupakan suatu metode fisika kimia yang digunakan sebagai parameter dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat, yang didasarkan pada pengukuran kecepatan dan melarut suatu zat aktif dari sediaannya (Anggraini *et al.*, 2020). Uji disolusi digunakan sebagai uji bioavailabilitas secara in-vitro karena hasil uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati suatu obat yang berada dalam tubuh (Mircioiu *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengkaji analisis lisinopril, namun masih memiliki keterbatasan dalam cakupan dan pendekatannya. Penelitian oleh Thombare *et al.* (2024) berfokus pada analisis tunggal lisinopril menggunakan metode spektrofotometri, namun tidak mencakup perbandingan antar produk, uji disolusi secara spesifik, serta menggunakan rentang konsentrasi yang tidak mewakili variasi formulasi sediaan tablet komersial. Sementara itu, penelitian oleh Magbool *et al.* (2021) telah melakukan pemantauan mutu pasca-edar melalui berbagai uji fisik dan kimia, namun tidak berfokus pada pengembangan metode analisis baru dan pada penelitian Rivai *et al.* (2017) telah mengembangkan dan memvalidasi metode analisis lisinopril menggunakan spektrofotometri UV, tetapi belum mengaplikasikannya pada uji disolusi beberapa merek. Penelitian ini berbeda karena selain mengembangkan dan memvalidasi metode spektrofotometri UV-Vis untuk lisinopril, metode yang telah tervalidasi tersebut juga diterapkan pada uji disolusi tiga merek tablet lisinopril yang beredar di pasaran, sehingga diperoleh metode yang andal sekaligus informasi komparatif mengenai profil disolusi antar merek.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan memvalidasi metode analisis lisinopril dalam sediaan tablet dari dua brand yang berbeda menggunakan metode Spektrofotometri UV-Vis, serta menganalisis kadar dan profil disolusi kedua brand tersebut sesuai standar farmakope. Validasi metode diperlukan untuk memastikan hasil analisis yang akurat (Musiam *et*

al., 2017), sementara uji disolusi membantu mengidentifikasi perbedaan mutu antar produk yang secara klinis dapat berdampak pada efektivitas terapi (Anggraini *et al.*, 2020). Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam menjamin mutu dan kesetaraan terapi antar produk lisinopril yang beredar di pasaran.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini meliputi :

1. Bagaimana hasil pengujian dari validasi metode analisis lisinopril pada dua *brand* yang berbeda menggunakan parameter akurasi, presisi, linearitas, batas deteksi (*Limit of Detection*), batas kuantifikasi (*Limit of Quantitation*)
2. Bagaimana perbandingan profil disolusi dari kedua *brand* lisinopril

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini meliputi :

1. Menganalisis validasi metode analisis lisinopril pada dua *brand* yang berbeda menggunakan parameter akurasi, presisi, linearitas, batasdeteksi (*Limit of Detection*), batas kuantifikasi (*Limit of Quantitation*)
2. Membandingkan profil disolusi dari kedua *brand* lisinopril

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini meliputi :

1. Penelitian ini memberikan pengalaman praktis kepada peneliti dalam pengembangan dan validasi metode analisis farmasi
2. Penelitian ini juga memberikan data yang relevan untuk mendukung pengawasan regulasi obat, sehingga memastikan masyarakat mendapatkan obat berkualitas tinggi yang aman dan efektif
3. Penelitian ini juga mendukung peran institusi dalam pengembangan keilmuan farmasi dan meningkatkan kredibilitas akademik melalui penelitian yang berorientasi pada pengaplikasian langsung di industri farmasi.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

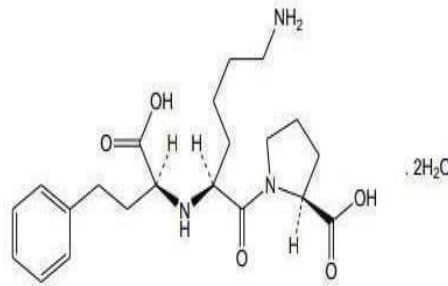
2.1 Lisinopril

2.1.1 Monografi Lisinopril

Sinonim : *Lisinopril Anhydrate* (Depkes RI., 2020)

Rumus Molekul : $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ (Depkes RI., 2020)

Bobot Molekul : BM 441,52 (Depkes RI., 2020)



Gambar 2. 1 Struktur Molekul

(Depkes RI., 2020)

Karakteristik : Serbuk berbentuk kristal berwarna putih, dengan titik leleh sekitar $160^{\circ}C$ yang disertai dengan dekomposisi. Larut dengan mudah dalam air, sedikit sukar larut dalam metanol, dan praktis tidak larut dalam etanol, aseton, asetonitril, serta kloroform (Depkes RI., 2020).

Farmakokinetik : Lisinopril diserap secara perlahan dan tidak sepenuhnya setelah pemberian dosis oral. Rata-rata, sekitar 25% dari dosis yang diberikan diserap, meskipun proses penyerapannya dapat sangat bervariasi antara individu, dengan kisaran antara 6 hingga 60%. Setelah diserap, lisinopril tidak terikat secara signifikan pada protein plasma, sehingga sebagian besar obat tetap berada dalam

bentuk bebas yang dapat beredar dalam darah dan mencapai jaringan targetnya. Lisinopril sudah berada dalam bentuk aktif (diasam aktif) dan tidak memerlukan metabolisme *in vivo*. Obat ini diekskresikan tanpa perubahan melalui urin, dengan waktu paruh efektif sekitar 12 jam setelah beberapa dosis pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal. Selain itu, lisinopril juga dapat dikeluarkan melalui prosedur hemodialisis (Sweetman., 2009).

2.1.2 Definisi Lisinopril

Lisinopril secara kimia dikenal sebagai (5)-1-[N1-karboksi-3-fenilpropil)-L-lisil)-prolin dihidrat, dengan nama IUPAC (2S)-1-[(2S)-6-amino-2-[[[(1S)-1-karboksi-3-fenilpropil]amino]heksanoil]pirolidina-2-asam karboksilat dihidrat. Rumus kimianya adalah C₂₁H₃₅N₃O₇, dengan berat molekul 441,525. Lisinopril merupakan *inhibitor enzim* pengubah *angiotensin* (ACE) kerja panjang yang digunakan untuk mengobati hipertensi, gagal jantung, dan infark miokard. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis 5 mg, 10 mg, dan 20 mg. Lisinopril adalah turunan peptida sintesis dan penghambat ACE oral yang bekerja lama. Dalam bentuk fisik, lisinopril adalah bubuk kristal putih, larut dalam air, sedikit larut dalam metanol, dan praktis tidak larut dalam etanol. Lisinopril tidak terikat pada protein serum lainnya, tidak dimetabolisme, dan diekskresikan sepenuhnya dalam bentuk tidak berubah melalui urin. Penyerapan lisinopril tidak dipengaruhi oleh makanan di saluran pencernaan. Efek utama lisinopril dalam mengobati hipertensi dan gagal jantung adalah melalui penekanan sistem renin-angiotensin-aldosteron. Penghambatan ACE menyebabkan penurunan kadar angiotensin II dalam plasma, yang mengurangi aktivitas vasopresor dan sekresi aldosteron (Alburihy *et al.*, 2023).

Menurut Sukalo *et al.*, 2016 Lisinopril adalah obat yang termasuk dalam golongan penghambat ACE generasi ketiga dan bekerja secara efektif menurunkan tekanan darah. Obat ini merupakan versi yang lebih kuat dari enalapril dan aktif langsung dalam tubuh. Lisinopril bekerja dengan mengganggu sistem *renin-angiotensin-aldosteron*, yang berperan dalam mengatur tekanan darah. Karena itu, obat ini memiliki berbagai efek terapeutik yang bermanfaat. Lisinopril digunakan untuk mengobati hipertensi (tekanan darah tinggi), gagal jantung, mencegah *infark miokard* (serangan jantung), dan mengobati nefropati diabetik (kerusakan ginjal akibat diabetes). Sedangkan menurut Melani *et al.*, 2023. Lisinopril merupakan obat antihipertensi yang paling sering digunakan dalam penelitian ini dan termasuk dalam golongan ACE *inhibitor* (ACEI). Mekanisme kerja lisinopril adalah dengan menghambat konversi *angiotensin* I menjadi *angiotensin* II. Lisinopril memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan ACE *Inhibitor* (ACEI) lainnya, yaitu sifatnya yang hidrofilik, waktu paruh yang panjang, serta tidak mengalami metabolisme di hati.

2.2 Tablet

Tablet adalah bentuk sediaan padat yang mengandung zat aktif dan bahan tambahan tertentu, yang dibentuk menjadi tablet melalui proses kempa atau cetak. Ukuran, berat, bentuk, serta logo pada permukaan tablet dapat disesuaikan berdasarkan desain punches dan dies (Sulaiman dan Sulaiman., 2020). Tablet merupakan salah satu jenis sediaan obat yang paling umum digunakan melalui rute pemberian secara oral. Rute oral menjadi pilihan utama karena memberikan kenyamanan dan tingkat kepatuhan pasien yang tinggi. Selain itu, tablet memiliki keunggulan berupa dosis yang akurat per unit, kemampuan untuk mengurangi rasa tidak enak dari bahan obat, meningkatkan stabilitas sediaan, dan kemudahan dalam proses produksinya. Proses pembuatan tablet melibatkan zat aktif dan bahan tambahan atau eksipien. Eksipien yang digunakan mencakup bahan pengisi, pengikat, pelicin, dan penghancur. Bahan tambahan ini diperlukan untuk menjaga stabilitas sediaan

selama proses pencetakan tablet (Nurhaliza *et al.*, 2024).

Kontrol kualitas obat memiliki peran penting dalam memastikan efektivitas terapeutik dari sediaan obat yang beredar dimasyarakat. Salah satu aspek kontrol kualitas obat adalah penetapan kadar sediaan, di mana tablet, kapsul, dan sediaan lainnya harus memenuhi kriteria yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia Edisi VI (Syamsul dan Harfianyah, 2020).

2.3 Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometri sinar tampak (UV-Vis) merupakan teknik untuk mengukur energi cahaya yang diserap oleh suatu sistem kimia pada panjang gelombang tertentu. Proses ini melibatkan eksitasi elektron dalam ikatan molekul, yang menyebabkan elektron berpindah ke tingkat energi yang lebih tinggi saat menyerap energi cahaya yang melewati larutan. Spektrum UV-Vis sangat berguna untuk analisis kuantitatif, karena konsentrasi analit dalam larutan dapat dihitung dengan mengukur absorban pada panjang gelombang tertentu, berdasarkan hukum *Lambert-Beer*.

Hukum *Lambert-Beer* menjelaskan hubungan linier antara absorban (jumlah radiasi cahaya yang diserap oleh zat) dengan konsentrasi larutan analit, yang juga berbanding terbalik dengan transmitansi (jumlah radiasi yang melewati zat dan diterima oleh detektor) (Agustin & Agustina, 2020).

Prinsip dasar kerja spektrofotometer UV-Vis (*Ultra Violet-Visible*) didasarkan pada penyerapan cahaya, di mana atom dan molekul berinteraksi dengan cahaya. Gabungan antara spektrofotometri ultraviolet dan cahaya tampak ini dikenal dengan spektrofotometer UV-Vis. Instrumen ini menggunakan dua sumber cahaya yang berbeda, masing-masing untuk sinar UV dan visible. Spektrofotometri UV-Vis bekerja berdasarkan hukum Lambert-Beer, yang menyatakan bahwa ketika sinar monokromatik melewati suatu senyawa, sebagian sinar akan diserap, sebagian dipantulkan, dan sebagian lainnya dipancarkan. Di dalam spektrofotometer, cermin yang berputar membagi sinar dari sumber cahaya menjadi dua bagian. Rentang panjang gelombang untuk daerah ultraviolet adalah 180 nm hingga 380 nm, sementara untuk daerah *visible* adalah antara 380 nm hingga 780 nm (Fahira

et al., 2021).

2.4 Validasi Metode Analisis

Proses validasi metode adalah langkah penting yang harus dilakukan di laboratorium, karena validasi berfungsi sebagai kontrol kualitas dari suatu metode pengujian. Selain itu, validasi juga menjamin bahwa data yang dihasilkan dari suatu pengukuran dapat dipertanggungjawabkan dan memberikan hasil yang valid sesuai dengan tujuan tertentu. Jika data hasil pengujian suatu parameter memenuhi persyaratan validasi, maka metode yang dikembangkan dapat dikategorikan sebagai metode yang valid. Hal ini dapat meningkatkan tingkat kepercayaan konsumen seperti pengguna jasa analisis seperti mahasiswa, dosen, peneliti, dan industri terhadap metode analisis yang digunakan (Taufik *et al.*, 2020).

Validasi metode analisis adalah langkah yang sangat penting untuk memastikan kualitas suatu analisis kuantitatif. Tujuan dari validasi ini adalah untuk memastikan bahwa metode analisis yang digunakan memenuhi spesifikasi yang telah diterima dan mencapai tujuan yang diinginkan. Beberapa parameter yang biasanya diuji dalam validasi metode antara lain akurasi, presisi, batas deteksi (*Limit of Detection*), batas kuantifikasi (*Limit of Quantitation*), linearitas. (Wahyuni *et al.*, 2022).

1. Akurasi

Akurasi suatu metode analisis adalah tingkat kedekatan hasil pengujian dengan nilai sebenarnya dari prosedur yang sedang divalidasi. Penetapan akurasi melibatkan pengujian pada rentang nilai sebenarnya tersebut (Depkes RI., 2020).

2. Presisi

Presisi suatu metode analisis mengacu pada seberapa dekat hasil uji individu ketika metode tersebut diterapkan berulang kali pada sampel yang sama atau sampel yang seragam. Presisi biasanya dinyatakan dalam bentuk simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi) dari rangkaian

pengukuran (Depkes RI., 2020).

3. Linearitas

Linearitas adalah kemampuan suatu metode untuk menghasilkan hasil uji yang secara proporsional berhubungan dengan konsentrasi analit dalam sampel, baik secara langsung maupun setelah transformasi matematis yang sesuai. Hubungan ini menunjukkan keterkaitan linear antara konsentrasi analit dan hasil pengukuran. Dalam beberapa kasus, transformasi seperti logaritma, akar kuadrat, atau lainnya dapat digunakan untuk mencapai linearitas. Jika linearitas tidak dapat diperoleh, hubungan non-linear dapat diterapkan (Depkes RI., 2020).

4. Batas Deteksi (*Limit of Detection*)

Batas deteksi adalah karakteristik yang berkaitan dengan uji batas, yaitu konsentrasi terendah analit dalam sampel yang dapat dideteksi, meskipun tidak perlu diukur secara kuantitatif. Uji ini menunjukkan apakah konsentrasi analit berada di bawah atau di atas tingkat tertentu. Biasanya, batas deteksi dinyatakan sebagai konsentrasi analit dalam satuan seperti persen, bpj, atau bpm (Depkes RI., 2020).

5. Batas Kuantifikasi (*Limit of Quantitation*)

Batas kuantifikasi adalah tingkat konsentrasi analit terendah yang dapat diukur dengan akurasi dan presisi yang memadai dalam kondisi tertentu. Batas ini biasanya digunakan untuk penetapan kadar rendah senyawa dalam matriks sampel, seperti cemaran pada bahan obat mentah atau produk degradasi dalam produk farmasi. Nilai ini dinyatakan dalam konsentrasi analit, misalnya persen, bpj, atau bpm (Depkes RI., 2020).

2.5 Penelitian Terkait

Tabel 2. 1 Penelitian Terkait

No.	Judul Penelitian	Metode	Hasil
1.	<i>Validation of HPLC Method for Quantification of Lisinopril (Pawar dan More., 2023)</i>	Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Fase Terbalik (RP-HPLC)	Linier, akurat, presisi, dan LOD:0,36 µg/mL LOQ: 1,11 µg/mL Pemulihan lisinopril: 98,82%
2.	<i>Pharmaceutical Evaluation and Post- Market Surveillance Study of Three Brands of (Magbool et al., 2021)</i>	Spektrofotometri UV- Vis	Semua merek yang diuji memenuhi spesifikasi farmakope
3.	<i>Development and validation of a reversed- phase HPLC method for the determination of lisinopril and gliclazide in pharmaceuticals (Senkardes et al., 2017)</i>	Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC) Fase Terbalik	Metode yang dikembangkan ditemukan linier, akurat, presisi, LOD dan LOQ.
4.	Pengembangan dan Validasi Metode Analisis Lisinopril Tablet dengan Spektrofotometri UV (Rivai et al., 2017)	Spektrofotometri UV Dengan Metode Absorbansi Dan Luas Daerah Di Bawah Kurva	Semua metode memenuhi parameter validasi. Metode absorbansi lebih valid.

No.	Judul Penelitian	Metode	Hasil
5.	Validasi Metode Penetapan Kadar Lisinopril dalam Spiked Plasma Secara UPLC Melalui Derivatisasi dengan FDNB (Sumiyani <i>et al.</i> , 2016)	Derivatasi dengan FDNB, UPLC	Linieritas $r^2 = 0,9987$ Recovery: 88,59% 101,70% LOD: 0,73 mL LOQ: 2,44 ng/MI
6.	Penentuan Analitik Lisinopril Menggunakan Spektrofotometri UV dan HPLC: Tinjauan Umum (Naveed., 2014)	Spektrofotometri UV HPLC	HPLC lebih akurat untuk pemantauan terapeutik. Spektrofotometri UV digunakan untuk analisis sederhana.

2.6 Hipotesis

Berikut adalah rumusan hipotesis nol (H_0) dan alternatif (H_1) yang sesuai dengan penelitian tentang pengembangan validasi metode analisis dan uji disolusi dua *brand* tablet lisinopril dengan metode spektrofotometri uv-vis.

H_0 : Metode spektrofotometri UV-Vis tidak valid untuk menganalisis lisinopril pada ketiga brand berdasarkan parameter akurasi, presisi, batas deteksi (LOD), batas kuantifikasi (LOQ), dan linearitas, serta tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam profil disolusi kedua *brand* lisinopril.

H_1 : Metode spektrofotometri UV-Vis valid untuk menganalisis lisinopril pada ketiga brand berdasarkan parameter akurasi, presisi, batas deteksi (LOD), batas kuantifikasi (LOQ), dan linearitas, serta terdapat perbedaan yang signifikan dalam profil disolusi kedua *brand* lisinopril.