

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Antihipertensi Golongan Calcium-channel blockers (CCBs)

Salah satu faktor risiko yang paling signifikan dan persisten terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular dan ginjal secara global adalah peningkatan tekanan darah. Walaupun dalam pengetahuan, pengobatan, dan pengendalian hipertensi telah meningkat di beberapa tempat selama 10 tahun terakhir, sehingga memperburuk penurunan hasil kardiovaskular yang tidak menguntungkan, lebih banyak upaya yang disarankan untuk mengkonsolidasikan kemajuan ini (Chávez & Jacobsen, 2015).

Semua obat antihipertensi memiliki mekanisme kerja yang dapat memengaruhi satu atau lebih dari empat tempat kontrol anatomis dan mengubah sistem pengaturan darah alami. Obat yang sama cenderung menghasilkan profil toksisitas yang sebanding karena mekanisme aksi yang serupa (Katzung, 2012).

Menurut Alawiyah dan Mutakin (Saputri *et al.*, 2018), amlodipin bekerja sebagai antihipertensi dengan cara memblokir saluran kalsium sehingga melemaskan otot polos dan menurunkan tekanan darah. Edema merupakan suatu kondisi dimana adanya cairan yang menumpuk di interstitium. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain peningkatan tekanan hidrostatis kapiler (HP), penurunan tekanan onkotik plasma (POP), peningkatan permeabilitas selubung, dan penyumbatan sistem limfatik. Ketika cairan berpindah dari kompartemen intravaskular ke ekstrasvaskular karena tekanan hidrostatis yang diciptakan oleh tonus arteriolar dan venula, gangguan tekanan osmotik hidrostatis dan koloid pada dinding kaca menyebabkan filtrasi transkapiler melampaui aliran limfatik dan edema (Shetty *et al.*, 2015).

B. Stabilitas Obat

Jika konsentrasi obat tidak turun saat disimpan, dikatakan stabil dan apabila suatu zat dikatakan tidak stabil ketika menunjukkan adanya pertumbuhan mikroba dan perubahan warna, bau, dan bentuk (Fitriani *et al.*, 2015). Obat harus mencapai titik tangkapnya pada konsentrasi yang tepat agar memiliki efek terapeutik yang sesuai, oleh karena itu stabilitas obat harus diperiksa. Demi menjamin mutu obat yang sesuai

dengan pedoman dalam Farmakope Indonesia, dilakukan penetapan kadar obat (Waney *et al.*, 2012).

Stabilitas kimia dan fisik produk obat bervariasi. Elemen fisik seperti panas, cahaya, dan kelembaban dapat mempengaruhi reaksi kimia, sehingga selain menentukan ketahanan kimia masing-masing, juga perlu diketahui ketahanan fisik (Florence & Attwood, 2015). Stabilitas fisik didasarkan pada bagaimana karakteristik fisik suatu produk berubah dari waktu ke waktu (selama penyimpanan). Perubahan fisik dapat mengambil berbagai bentuk, seperti migrasi warna (perubahan), rasa, bau, tekstur, atau perubahan penampilan. Evaluasi organoleptik, homogenitas, *pH*, dan jenis termasuk kriteria penilaian uji fisik (Florence & Attwood, 2015).

Lamanya waktu yang dibutuhkan suatu obat untuk mempertahankan khasiatnya seperti yang tertera pada label dalam batas yang diperbolehkan ditentukan oleh stabilitas kimianya. Pengumpulan dan pemrosesan data melibatkan penentuan hasil dari perencanaan yang tidak memadai. Sejumlah faktor, seperti oksigen (oksidasi), udara (hidrolisis), suhu (oksidasi), cahaya (fotolisis), karbon dioksida (penurunan *pH* larutan), dan berbagai ion logam yang berperan sebagai katalisator peristiwa oksidasi, dapat menyebabkan komponen aktif dalam reaksi kimia rusak. Elemen luar seperti suhu, kelembapan, dan cahaya juga berdampak pada ketidakstabilan kimiawi (Florence & Attwood, 2015).

Sediaan dianggap stabil secara mikrobiologis jika tidak mengandung mikroorganisme atau memenuhi kondisi untuk membatasi mikroorganisme selama periode waktu yang telah ditentukan. Sediaan farmasi memerlukan stabilitas mikrobiologis untuk menjaga atau mempertahankan kuantitas dan mengontrol pertumbuhan mikroorganisme yang dikandungnya selama waktu tertentu (Florence & Attwood, 2015). Menurut Alfarizi *et al* (2023), ketidakstabilan sediaan dapat menyebabkan sediaan kehilangan sebagian potensinya, menjadi beracun, atau berubah penampilan (warna, bau, rasa, konsistensi, dll), yang semuanya berbahaya bagi pengguna. Sesuai dengan cara dan tujuan penggunaan, pertimbangan sifat bahan obat, dan faktor lainnya, obat diproduksi dalam berbagai bentuk sediaan. Perubahan larutan obat dapat terjadi ketika bentuk sediaan obat diubah, seperti ketika dibuat menjadi bubuk, ketika bahan tambahan dimasukkan, atau ketika faktor lingkungan, seperti kondisi penyimpanan diubah (Connors *et al.*, 1994).

Pengujian organoleptik dapat mengidentifikasi perubahan karakteristik fisik, kimia, dan visual sediaan farmasi, yang menunjukkan apakah itu stabil atau tidak. Laju dekomposisi obat dan hubungan antara konsentrasi obat dan waktu dapat digunakan untuk memperkirakan jumlah perubahan sediaan farmasi. Sebagai alternatif, derajat degradasi obat, yang dari sudut pandang kimia dapat dinilai dengan apakah kadarnya menurun atau tidak selama penyimpanan, dapat digunakan untuk memperkirakan jumlah perubahan dalam sediaan farmasi.

1. Stabilitas Obat Terhadap pH

pK_a bahan kimia dan pH cairan biologis di mana obat akan larut menentukan apakah sebagian besar obat-obatan, apakah asam lemah atau basa lemah, akan terionisasi atau tidak. Bergantung pada mekanisme respons, pH obat mungkin memiliki dampak terbesar. Mengetahui pH ideal formulasi sangat penting ketika obat dibuat menjadi larutan (Banker *et al.*, 2002).

Bahkan obat-obatan padat, seperti obat oral, dapat berinteraksi dengan udara. Karena interaksi tersebut akan menyebabkan terjadinya reaksi hidrolisis. Hidrolisis adalah cara yang umum untuk obat yang memiliki gugus ester dan amida untuk dipecah. Ketika obat tidak terionisasi dalam air, salah satu dari tiga reaksi hidrolitik dapat terjadi. Degradasi dapat terjadi sebagai akibat katalis asam spesifik yang merupakan hasil kinetika pada tahap pertama, hidrolisis udara pada tahap kedua, dan katalis basa spesifik pada tahap ketiga (Li, 2015).

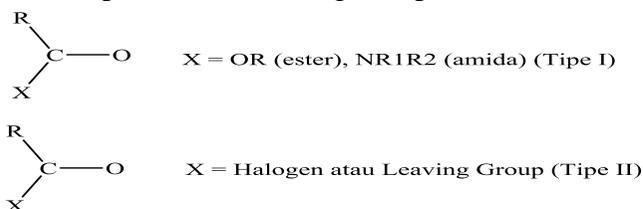
Aktivitas farmakologi obat dipengaruhi oleh stereokimia dan kepadatan struktur kimianya. Untuk melihat efikasi dan toksisitas, perubahan farmakofor dapat mengakibatkan perubahan farmakologi atau toksisitas. Dapat diasumsikan bahwa Calcium Channel blocker merupakan zat yang tidak stabil mengingat adanya gugus 1,4-dihidropirin, substitusi cincin lipofilik pada posisi 4, rantai alkil pendek pada posisi 2 dan 6, dan gugus ester dengan rantai alkoksi panjang pada posisi 3 dan 5.

2. Degradasi Obat

Bahan aktif obat memiliki berbagai konfigurasi molekuler, membuatnya sensitif terhadap berbagai faktor dan mekanisme penguraian. Peningkatan proses degradasi obat seperti hidrolisis, dehidrasi, isomerisasi, eliminasi, oksidasi, dan fotodegradasi, serta

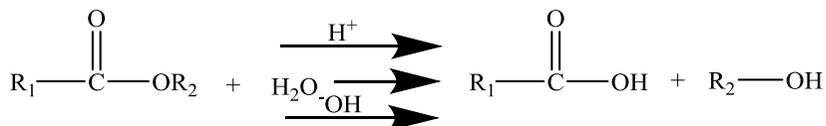
interaksi rumit dengan eksipien dan obat lain (Stability of Drugs and Dosage Forms, 2002).

Beberapa jalur degradasi termasuk hidrolisis, dehidrasi, isomerisasi, rasemisasi, eliminasi, oksidasi, fotodegradasi, dan interaksi rumit dengan eksipien atau obat lain. Ini sangat berguna untuk menghitung ketidakstabilan kimia berdasarkan struktur molekul. Banyak obat cukup stabil, meskipun beberapa gugus fungsi, seperti cincin laktam dan ester, dapat dihidrolisis, sementara yang lain, seperti katekol dan fenol, dapat dioksidasi dengan cepat (Li, 2015).



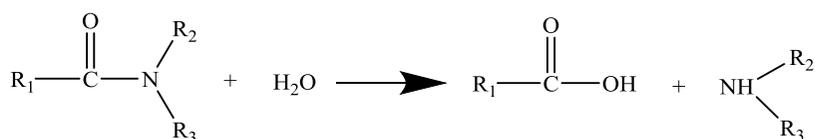
Gambar 1. Contoh dua tipe reaksi hidrolisis (Niazi, Sarfaraz, 2006)

Asam atau basa dapat mengkatalisis hidrolisis tipe satu, sehingga formulasi *pH* merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kecepatan dekomposisi (Niazi, Sarfaraz, 2006)



Gambar 2. Hidrolisis pada gugus ester

Sumber : Stability of Drugs and Dosage Forms, 2002



Gambar 3. Hidrolisis pada gugus amida

Sumber : Stability of Drugs and Dosage Forms, 2002

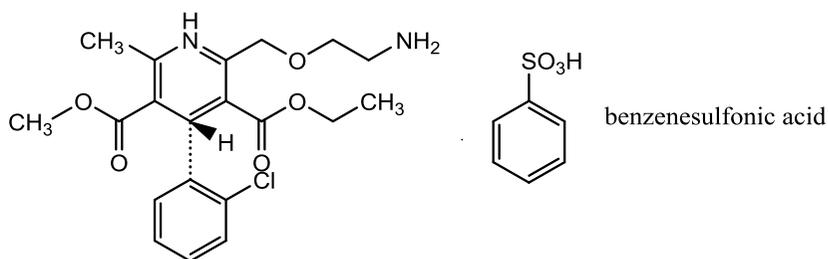
Degradasi obat dapat menghasilkan produk sampingan yang berbahaya. Oleh sebab itu, perlu diketahui tentang pengurangan kuantitas obat dan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap degradasinya. Agen yang merendahkan mungkin berbahaya dalam beberapa keadaan. Misalnya, pralidoxin, yang dimetabolisme melalui dua rute *pH* yang berbeda. Epianhydrotetracycline, obat yang diketahui menyebabkan sindrom Fanconi, adalah contoh agen pendegradasi tetrasiklin dan membentuk senyawa sianida berbahaya dalam keadaan

pH basa. Efek berbahaya dari zat antara reaksi terkadang diketahui atau dicurigai. Misalnya, penisilin akan berubah menjadi asam penisilin pada *pH* asam, dan asam penisilin dianggap memiliki efek alergi (Barnes, 2018).

Kerusakan obat dapat mengakibatkan distorsi kosmetik, membuat obat tidak efektif. Jika ada perubahan yang terlihat pada penampilan produk, seperti perubahan warna atau bau, diduga terjadi kontaminasi. Salah satu ilustrasinya adalah oksidasi epinefrin menjadi adrenochrome, yang menghasilkan warna merah gelap. Produk yang mengandung epinefrin yang menjadi merah muda dianggap tercemar. Obat harus dibuat stabil pada kondisi *pH* di saluran cerna dan usus halus walaupun mungkin stabil dalam formulasi (Barnes, 2018).

C. Amlodipin Besilat

Bentuk sediaan Amlodipin besilate 5 mg, Amlodipin besilat memiliki nama IUPAC (RS)-3-ethyl 5 methyl 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate, berat molekul 407,879 g/mol, Struktur kimia $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, pemerian serbuk berwarna putih, dan kelarutan yaitu sukar larut dalam 2-propanol dan air, agak sukar larut dalam etanol dan mudah larut dalam metanol (Depkes RI, 2020).



3-ethyl 5-methyl 2-((2-aminoethoxy)methyl)-4-(2-chloro-1 λ^5 -phenyl)-6-methyl-1 λ^4 ,4 λ^5 -pyridine-3,5-dicarboxylate

Gambar 4. Struktur Amlodipin besilat

1. Mekanisme kerja dan efek samping

Obat hipertensi amlodipin adalah penghambat saluran kalsium (CCB), yang secara selektif mencegah ion kalsium memasuki tubuh melalui saluran membran sel yang bekerja lambat. Kelompok ini berdampak pada bagaimana miokardium jantung dan sel otot polos berfungsi, yang dapat mengurangi kapasitas miokardium untuk berkontraksi. Amlodipin besilat bekerja langsung sebagai vasodilator

arteri perifer untuk menurunkan tekanan darah, yang menurunkan resistensi pembuluh darah dan memiliki efek antihipertensi (Alegantina & Isnawati, 2015).

Efek samping amlodipin yang paling spesifik adalah edema, tetapi juga dapat menyebabkan sejumlah efek samping lain, termasuk jantung berdebar, kelainan EKG, mual, muntah, sakit perut, mulut kering, sembelit, hipertrofi gingiva, pusing, sakit kepala, dan insomnia, sering buang air kecil. (poliuria), reaksi fotosensitifitas, penurunan kadar enzim hati, dan nyeri dada. Individu yang menggunakan CCB dan mengalami edema memerlukan perawatan lebih lanjut, seperti penggunaan ARB atau ACES atau diuretik seperti Thiazide. Saat ini, kombinasi diuretik, CCB, dan Arb yang paling populer digunakan; jika hanya menggunakan CCB sebaiknya dilakukan monitoring (Tripathi *et al.*, 2015).

2. Indikasi

Amlodipin adalah penghambat kalsium pada otot yang banyak digunakan pada orang dewasa. Secara khusus menghambat masuknya ion kalsium ke otot polos pembuluh darah dan otot jantung, sehingga menghambat proses kontraktif jaringan tersebut. amlodipin besilat adalah agen antihipertensi yang sering direkomendasikan untuk pengelolaan hipertensi pada anak-anak dan remaja. Formulasi amlodipin dapat mengandung garam yang berbeda seperti besilat, mesilat, atau maleat. Garam-garam ini dianggap dapat dipertukarkan, dan kekuatan bentuk sediaan ditentukan oleh dasar molekul induknya, amlodipin. amlodipin besilat besilat adalah turunan yang paling umum digunakan dalam formulasi berbagai bentuk sediaan. Garam amlodipin besilat diketahui mempengaruhi sifat fisiko kimianya. Garam besilat diketahui memiliki kelarutan udara yang lebih baik daripada amlodipin. amlodipin besilat tersedia secara komersial sebagai tablet 2,5 mg, 5 mg, dan 10 mg (Graves *et al.*, 2019).

3. Penetapan kadar

Tablet amlodipin besilat mengandung amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, 97,0% sampai 102,0%, tetapi tidak kurang dari 97%, dari jumlah yang tertera pada label. Teknik KCKT/HPLC (High Performance Liquid Chromatography) dapat digunakan untuk menguji keberadaan tablet yang mengandung amlodipin besilat. Kolom 3,9 mm x 15 cm berisi filler L1, buffer *pH* 3,0, metanol p: asetonitril p dengan perbandingan volume 50:35:15, detektor pada 237 nm. Pada laju alir

kira-kira 1 mL per menit, volume injeksi 10 µl digunakan (Depkes RI, 2020).

D. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Industri farmasi, lingkungan, dan makanan, antara lain, menggunakan KCKT sebagai teknologi pemisahan yang sudah mapan untuk analisis dan pemurnian zat tertentu dalam sampel tertentu. Pemisahan jumlah zat organik, anorganik, dan biologis, pemeriksaan kontaminan, dan analisis senyawa yang tidak mudah menguap adalah tiga aplikasi utama KCKT. Senyawa kimia dipisahkan menggunakan spektrometri massa dan kromatografi cair menggunakan teknik LC/MS kinerja tinggi, yang menggabungkan alat analisis ini untuk membuktikan identitas sampel secara optik (Lv *et al.*, 2013).

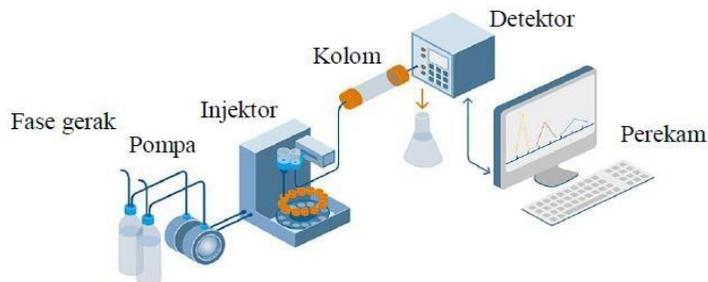
Keunggulan KCKT antara lain, mampu memisahkan molekul dari campuran, resolusinya bagus, mudah diterapkan, kecepatan analisis dan potensi yang tinggi, dekomposisi/kerusakan material yang dianalisis dapat dihindari, berbagai detektor dapat digunakan, dapat digunakan kembali, dan mudah untuk melakukan pemulihan snapshot, teknik ini tidak terlalu bergantung pada keterampilan operator dan reproduktifitas yang lebih baik, instrumen memungkinkan untuk bekerja secara otomatis dan kuantitatif, waktu analisis umumnya singkat, kromatografi cair preparatif dimungkinkan dalam skala besar, dan ideal untuk molekul dan ion besar.

Keterbatasan metode KCKT adalah dapat membingungkan, kecuali KCKT bertentangan dengan spektrometer massa (MS). Keterbatasan lainnya adalah jika sampel sangat kompleks, resolusi yang baik sulit diperoleh (Gandjar & Rohman, 2018).

1. Cara Kerja KCKT

Fase diam (*stationary phase*) dan fase gerak (*mobile phase*) digunakan dalam metode pemisahan yang dikenal sebagai kromatografi. Kromatografi, yang dapat digunakan untuk analisis di bidang lingkungan, industri, dan lainnya, kini menjadi teknik pemisahan yang paling populer dan umum digunakan di bidang kimia analitik. Dalam proses melewati kolom kromatografi, zat terlarut dipisahkan satu sama lain dengan variasi laju elusinya. Distribusi zat terlarut dalam fase gerak dan fase diam mengontrol bagaimana zat terlarut ini dipisahkan (Gandjar & Rohman, 2018).

2. Komponen KCKT



Gambar 5. Instrumen KCKT

2.1. Wadah Fase Seluler. Wadah fase gerak harus steril dan netral. Fase gerak dapat disimpan dalam labu laboratorium atau wadah kosong. Satu hingga dua liter pelarut dapat ditampung di dalam wadah ini. Karena keberadaan gas akan menyatu dengan komponen lain, terutama di pompa dan detektor, dan mengganggu analisis, fase gerak harus dipisahkan dari gas apa pun yang dikandungnya sebelum digunakan (Gandjar & Rohman, 2018).

2.2 Pompa. Pompa KCKT harus inert terhadap fase gerak. Pompa sering dibuat dari kaca, baja tahan karat, teflon, dan nilam. Pompa yang digunakan dapat mengalirkan fase gerak dengan laju 3 mL/menit dan dapat menghasilkan tekanan hingga 5000 psi. Untuk menjamin bahwa prosedur pengiriman fase gerak tepat, dapat direproduksi, konsisten, dan bebas gangguan, digunakan sistem pengiriman fase gerak atau pompa. Dalam kromatografi cair, pompa reciprocating dan pompa jarum suntik berulir adalah dua jenis pompa yang digunakan (Gandjar & Rohman, 2018).

2.3 Penyuntik. Ada 3 jenis injector yaitu spuit injector, loop valves dan automatic injector (autosampler). Injektor jarum suntik adalah bentuk paling sederhana dari injektor. Aliran diharapkan tidak menghalangi masuknya semua sampel ke dalam kolom pada saat sampel diinjeksikan ke dalamnya. Sampel dapat diinjeksikan langsung ke dalam kolom atau melalui katup injeksi. Kolom injeksi baja tahan karat dengan katup Teflon dan loop sampel internal atau eksternal digunakan untuk menginjeksi sampel cair dan larutan langsung ke fase gerak bergerak di bawah tekanan. Sampel digulung melalui rongga sampel saat sedang diisi, dan kelebihan akan dibuang ke pembuang. Katup diputar selama injeksi untuk memungkinkan fase gerak mengalir melalui rongga sampel dan menyimpan sampel ke dalam kolom. Injektor ini nyaman untuk otomatisasi dan sering digunakan untuk

autosampler KCKT (Gandjar & Rohman, 2014).

2.4 Kolom. Inti dari kromatografi adalah kolom. analisis keberhasilan atau kegagalan pemilihan kolom yang tepat dan keadaan kerja. Seseorang dapat mengategorikan kolom menjadi dua kategori:

2.4.1 Kolom analitik: diameter dalam: 2 – 6 mm. Kemasan berbentuk pelikel, panjangnya biasanya 50 kolom hingga 100 cm. Dan biasanya 10 hingga 30 cm untuk pengemasan mikropartikel berpori;

2.4.2 Kolom preparatif: umumnya panjang 25 – 100 cm dan diameter 6 mm atau lebih besar. Temperatur yang lebih tinggi juga dapat digunakan, terutama untuk kromatografi pertukaran ion dan eksklusi. Kolom biasanya dibuat dari baja tahan karat dan dioperasikan pada suhu normal. Mode KCKT yang digunakan menentukan pengepakan kolom Gandjar & Rohman, 2018).

2.5 Detektor. Untuk memunculkan fragmen apa pun di aliran yang meninggalkan kolom, diperlukan detektor. Detektor memiliki respons yang sangat baik untuk semua jenis bahan kimia dan memiliki sensitivitas tinggi, kebisingan rendah, dan rentang respons linier yang luas. Suhu rendah dalam aliran dan fluktuasi tidak selalu memungkinkan. Dalam sekali jalan, detektor ini dapat memberikan kromatogram yang luar biasa secara bersamaan pada beberapa panjang gelombang. Kromatogram pada panjang gelombang tertentu (biasanya antara 190 dan 400 nm) dapat ditampilkan sepanjang prosedur. PDA menawarkan perincian yang lebih besar tentang komposisi sampel daripada detektor UV-Vis. Hal ini memungkinkan pengumpulan spektrum UV yang berbeda untuk setiap puncak, detektor ini penting untuk menentukan panjang gelombang maksimum sistem KCKT (Gandjar & Rohman, 2018).

E. Validasi

Ketika parameter tertentu digunakan dalam suatu teknik untuk menunjukkan bahwa mereka sesuai dengan kriteria penggunaannya, ini dikenal sebagai validasi. Analisis parameter yang termasuk dalam pengujian sistem meliputi linieritas, jangkauan, akurasi, presisi, batas deteksi, dan batas jumlah, kekasaran (Ruggedness) dan kekokohan (Robutness) (WHO, 1992).

1. Batas pendeteksi (LOD)

Konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih memungkinkan deteksi analit tetapi tidak selalu pengukuran. Batas uji

LOD dapat membedakan antara analit yang berada di atas atau di bawah ambang batas yang diberikan (Gandjar & Rohman, 2018).

2. Batas kuantitas (LOQ)

Konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat dideteksi secara akurat dan tepat dengan metode yang digunakan dalam kondisi operasinya dinyatakan sebagai berikut. Biasanya, presisi dinyatakan menggunakan standar deviasi relatif (RSD) dari beberapa sampel (Gandjar & Rohman, 2018).

3. Linearitas

Dalam rentang tertentu, konsentrasi analit secara langsung berkaitan dengan seberapa linier suatu metode untuk memperoleh hasil pengujian. Seberapa efektif kurva kalibrasi suatu metode menghubungkan respons (y) dengan konsentrasi (x) dikenal sebagai linearitas metode. Satu pengukuran yang dilakukan pada berbagai dosis dapat digunakan untuk menentukan linearitas. Untuk menentukan kemiringan, intersep, dan korelasi, data diperoleh terlebih dahulu dengan menggunakan pendekatan kuadrat terkecil (Gandjar & Rohman, 2018).

4. Presisi

Standar deviasi relatif dari beberapa sampel yang signifikan secara statistik biasanya digunakan untuk menunjukkan presisi, yang merupakan ukuran pengulangan metode analitik (Gandjar & Rohman, 2018). Untuk tiga larutan bahan baku produksi yang berbeda, presisi dapat ditentukan pada 80%, 100%, dan 120% dari tingkat yang ditemukan dalam sampel. Larutan induk bahan baku dapat diukur dengan 6–15 duplikat untuk pengujian presisi. Jika angka RSD yang diperoleh adalah 2% atau kurang, maka suatu metode dikatakan memiliki presisi yang baik (Harmita, 2004).

5. Akurasi

Akurasi didefinisikan sebagai konsistensi antara nilai dan nilai yang diterima, dengan mempertimbangkan nilai konvensi, nilai aktual, dan referensi. Spiking sampel mengembalikan akurasi pengukuran yang hilang karena analit. Dengan membandingkan hasil pengukuran dengan bahan referensi yang diterima, presisi dicapai saat menguji senyawa obat (Gandjar & Rohman, 2018). Hampir 95–105% molekul obat dalam kombinasi biasanya dapat dipulihkan. Proses revisi pendekatan analitik sebaiknya dilakukan jika keakuratan hasil yang diperoleh tidak berada dalam kisaran 95% - 105 (Gandjar & Rohman, 2018).

F. Landasan Teori

Amlodipin besilat adalah obat penghambat saluran kalsium yang digunakan untuk mengobati hipertensi yang meningkatkan aksi vasodilatasi dengan memblokir saluran kalsium di membran sel sel otot polos arteri darah dan dengan mencegah kalsium memasuki sel dinding arteri. Amlodipin besilat obat yang sering digunakan untuk mengobati hipertensi, memiliki sejumlah efek yang tidak diinginkan pada orang yang meminumnya, termasuk sakit kepala, lesu, mual, pusing, dan jantung berdebar. Untuk mencapai dosis yang tepat, menentukan dampak yang diinginkan, dan mengurangi efek samping amlodipin bagi pengguna, diperlukan penentuan kadar amlodipin. Salah satu persyaratan mutu yang digariskan adalah bahwa isi bahan memenuhi standar yang digariskan dalam aturan Farmakope Indonesia dan buku resmi lainnya. Menurut Farmakope Indonesia 2020, fase gerak KCKT yang digunakan untuk mengukur jumlah amlodipin adalahn buffer *pH* 3,0 - Methanol P -Acetonitril P (50:35:15). (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Teknik HPLC yang digunakan memenuhi kriteria validasi yang diperlukan untuk linearitas, akurasi, presisi, dan sensitivitas. Nilai konstanta laju degradasi amlodipin besilat meningkat dengan meningkatnya suhu penyimpanan. *pH* berpengaruh terhadap energi aktivasi yang diperoleh, dengan *pH* 1 memiliki energi aktivasi tertinggi. antara *pH* 5 dan *pH* 10. Nilai energi aktivasi amlodipin besilat berkisar antara 9433 kal/mol pada *pH* 1, 7359 kal/mol pada *pH* 6, dan 5266 kal/mol pada *pH* 10 (Minarsih, T. 2011) .

Sistem kromatografi gradien HPLC merupakan alat analisis yang digunakan untuk mendeteksi kontaminasi dari tablet amlodipin besilat. Karena tidak semua HPLC memiliki sistem gradien, sistem gradien tidak dapat digunakan untuk semua instrumennya. Oleh karena itu, pendekatan yang lebih lugas sistem isokratik harus dikembangkan. Karena kemampuannya untuk mengidentifikasi, memisahkan, dan menentukan komponen kimia serta konsentrasi secara bersamaan, metode kromatografi adalah pendekatan yang lebih disukai (Hanwar *et al.*, 2020).

G. Hipotesis

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dikemukakan diatas maka dapat disusun hipotesis :

1. Penetapan kadar bahan baku produksi amlodipin besilat sudah memenuhi parameter validasi.
2. Bahwa perubahan pH 1, 3, 6, 10 dapat merubah kadar amlodipin besilat.