

ARTIKEL REVIEW: PENGEMBANGAN DAN VALIDASI METODE ANALISIS KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI (KCKT) UNTUK PENETAPAN KADAR SIMVASTATIN DALAM SEDIAAN TABLET

Neneng A. N. Fauziah^{1*}, Patihul Husni², Bunga D. Kurniati³

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

³Balai Besar Pengawasan Obat dan Makanan Bandung

nenengalifanf1508@gmail.com

diserahkan 14/12/2023, diterima 28/12/2023

ABSTRAK

Meningkatnya angka prevalensi terjadinya hiperkolesterolemia mengakibatkan meluasnya penggunaan obat antihiperkolesterolemia, salah satu obat-obatan golongan statin. Obat golongan statin yang sering digunakan yaitu simvastatin dengan mekanisme kerja menghambat *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) *reductase* yang merupakan jalur metabolisme untuk produksi kolesterol. Metode analisis penetapan kadar simvastatin pada sediaan tablet yang banyak dilakukan yaitu metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Dengan meluasnya penggunaan obat simvastatin, diperlukan suatu pengembangan metode analisis penetapan kadar dalam sediaan tablet yang dapat dilakukan dengan cepat serta menghasilkan hasil analisis yang sesuai dengan pedoman ICH Q2(R1), yakni memenuhi parameter akurasi, presisi, *limit of detection* (LOD)/batas deteksi, *limit of quantitation* (LOQ)/batas kuantitasi, spesifisitas dan linearitas. Review ini bertujuan untuk mengkaji, mengetahui, dan memahami mengenai sistem kromatografi yang digunakan dalam pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet. Metode penelitian dilakukan dalam bentuk *Systematic Literature Review* (SLR) dengan tahapan pencarian artikel, penyaringan dan penentuan artikel, ekstraksi data, dan pelaporan hasil *review*. Hasil *review* menunjukkan pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet yang paling baik yaitu dengan sistem kromatografi fase gerak dapar amonium asetat:asetonitril (40:60) v/v, tipe elusi isokratik, kolom C18 (*Symmetry column*) 75 x 4,6; 3,5 μ m, detektor UV 220 nm, dan laju alir 1-2 mL/menit. Dapat disimpulkan bahwa pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet dengan menggunakan sistem kromatografi tersebut terbukti dapat memberikan hasil analisis yang cepat, spesifik, akurat, tepat, selektif, dan linear.

Kata kunci: validasi metode analisis, KCKT, tablet simvastatin

ABSTRACT

The increasing prevalence of hypercholesterolemia has resulted in the widespread use of anti-hypercholesterolemia drugs, one of which is statin drugs. The statin drug is often used is simvastatin which inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, which is a metabolic pathway for cholesterol production. The analytical method for determining simvastatin levels in tablet preparation mostly use High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method. With the widespread use of the simvastatin, it is necessary to develop an analytical method for determining simvastatin levels in tablet preparations that in accordance with ICH Q2(R1) guidelines consist of accuracy, precision, limit of detection (LOD), limit of quantitation (LOQ), specificity and linearity. This review aimed to study, find out, and understand the chromatography system used in developing HPLC analysis methods for determining simvastatin content in tablets. The research method was Systematic Literature Review (SLR) with the stages of articles searching, screening, extracting data, and reporting the results of the review. The results of the review showed that the HPLC analysis method for determining simvastatin levels in tablets using a mobile phase chromatography system with ammonium acetate buffer:acetonitrile (40:60) v/v, isocratic elution type, C18 column (Symmetry column) 75 x 4.6; 3.5 μ m, UV detector 220 nm, and flow rate 1-2 mL/min is the best developed method. It can be concluded that the development of the HPLC analysis method for determining simvastatin levels in tablets using a chromatography system has been proven to provide fast, specific, accurate, precise, selective and linear analysis results.

Keywords: validation analytical methods, HPLC, simvastatin tablets

PENDAHULUAN

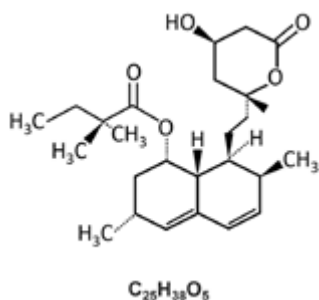
Hasil Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) menyatakan bahwa secara umum penduduk Indonesia memiliki kadar kolesterol yang abnormal. Prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia yaitu 9,3% pada usia 25-34 tahun, dimana persentase tersebut akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia hingga mencapai 15,5% pada usia 55-64 tahun (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Dengan meningkatnya angka prevalensi terjadinya hiperkolesterolemia maka mengakibatkan meluasnya penggunaan obat-obat antihiperkolesterolemia salah satu contohnya yaitu penggunaan obat golongan statin. Obat-obatan golongan statin banyak digunakan karena kemampuannya yang dapat mengurangi risiko terjadinya gangguan kardiovaskular, seperti infark miokard, dan stroke. Contoh obat-obatan golongan statin yaitu simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, dan rosuvastatin (Alhazmi *et al*, 2018; Untari *et al*, 2022).

Berdasarkan hasil penelitian Untari *et al* (2022), menyatakan bahwa dari banyaknya obat golongan statin, obat yang banyak digunakan yaitu simvastatin (**Gambar 1**), dimana persentase penggunaan simvastatin berdasarkan hasil penelitiannya yaitu sebesar 58,69%.

Simvastatin merupakan golongan statin yang berkhasiat sebagai antihiperlipidemia dan obat pilihan efektif untuk menurunkan kadar kolesterol. Mekanisme kerja simvastatin yaitu menurunkan sintesis kolesterol dan meningkatkan

katabolisme LDL (*Low Density Lipoprotein*) melalui peningkatan aktivitas reseptor LDL dengan cara menghambat *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) *reductase* yang merupakan jalur metabolisme yang bertanggung jawab untuk produksi kolesterol. Maka, simvastatin dapat digunakan dalam pengobatan hiperkolesterolemia terutama pada kondisi dengan risiko tinggi terkena aterosklerosis yang akan menyebabkan komplikasi kardiovaskular karena kemampuan simvastatin yang kuat untuk menghambat HMG-CoA reduktase (Alhazmi *et al*, 2018; Hariadini *et al*, 2020; Mohale *et al*, 2015).

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya menyatakan bahwa untuk menetapkan kadar simvastatin dalam tablet (**Gambar 2**), baik dalam formulasi obat tunggal atau *multidrug* dapat dilakukan dengan menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), kromatografi lapis tipis kinerja tinggi, spektrofotometri UV, kromatografi cair-spektrometri massa, kromatografi gas, kromatografi elektronik misel dan voltametri. Akan tetapi dari metode-metode tersebut, metode yang resmi dilaporkan dan dicantumkan pada Farmakope Indonesia (FI), *European Pharmacopeia* (EP), *United State Pharmacopeia* (USP), dan *British Pharmacopeia* (BP) untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet yaitu metode KCKT. (Alhazmi *et al*, 2018; Ashutosh *et al*, 2013; Belal *et al*, 2018; Kapuganti *et al*, 2016;



Gambar 1. Struktur Kimia Simvastatin
(Leite *et al*, 2019)



Gambar 2. Tablet Simvastatin

Mohale *et al*, 2015; Ramalingam *et al*, 2014; Sahoo *et al*, 2014).

KCKT merupakan suatu metode pemisahan berdasarkan fase diam berupa padatan dan fase gerak berupa cairan yang dapat menganalisis sediaan-sediaan multikomponen dengan kondisi analisis yang optimum dan dapat memberikan hasil pemisahan yang baik. Keunggulan dari KCKT yaitu dapat memberikan hasil pemisahan yang cepat, serta memiliki efisiensi dan resolusi yang tinggi (Alatas *et al*, 2018). Agar dapat mengembangkan suatu metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet maka perlu dilakukan validasi metode analisis terlebih dahulu.

Validasi metode analisis merupakan penilaian terhadap parameter-parameter tertentu berdasarkan hasil percobaan laboratorium yang bertujuan untuk memastikan bahwa metode analisis telah sesuai dengan tujuannya dan memenuhi persyaratan untuk penggunaannya. Suatu metode analisis perlu dilakukan validasi karena untuk memverifikasi bahwa parameter-parameter kinerjanya dapat mengatasi problem analisis (Arikalang *et al*, 2018). Parameter validasi metode analisis ini dilakukan sesuai dengan pedoman ICH Q2(R1) meliputi spesifisitas, akurasi, presisi, linearitas, serta selektivitas berdasarkan *limit of detection* (LOD)/batas deteksi dan *limit of quantitation* (LOQ)/batas kuantitas.

Tingginya persentase penggunaan simvastatin maka diperlukan suatu pengujian metode analisis pada tablet simvastatin yang cepat namun hasilnya spesifik, akurat, presisi, selektif dan linear. Sehingga dalam *review* ini akan dipaparkan mengenai hasil studi penelusuran pustaka mengenai pengembangan dan validasi metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam sediaan tablet dengan sistem kromatografi yang digunakan berbeda-beda.

Review ini bertujuan untuk mengkaji, mengetahui dan memahami mengenai sistem kromatografi yang digunakan pada saat pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet agar dihasilkan hasil analisis yang cepat, spesifik, akurat, tepat, selektif, dan linear.

METODE

Metode penelitian dilakukan secara *Systematic Literature Review* (SLR), dengan cara melakukan studi pustaka terhadap artikel-artikel ilmiah yang telah dipublikasi. Dimana tahap-tahap yang dilakukan sebagai berikut:

Pencarian Artikel

Pencarian artikel dilakukan pada database bereputasi seperti *Taylor & Francis*, *Research Gate*, *Pubmed*, *Science Direct*, *Springer Link*, dan *Google Scholar*. Pencarian artikel pada database tersebut dilakukan dengan menggunakan kata kunci pencarian '*Validation method*' AND '*HPLC*' AND '*Simvastatin tablets*'.

Penyaringan dan Penentuan Artikel

Tahap yang dilakukan untuk menentukan artikel yang akan dipilih sebagai sumber data. Penyaringan dan penentuan artikel dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi yang ditetapkan yaitu artikel penelitian yang dipublikasi 10 tahun terakhir (2013-2023), artikel penelitian dalam bentuk *full text*, artikel penelitian yang membahas mengenai penetapan kadar simvastatin dalam tablet dengan menggunakan metode KCKT, dan artikel penelitian yang membahas mengenai parameter-parameter validasi metode analisis meliputi data spesifisitas, akurasi, presisi, LOD, LOQ, dan linearitas.

Sedangkan kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu artikel dengan tipe artikel *review*

article, dan artikel yang membahas mengenai penetapan kadar simvastatin dalam tablet dengan menggunakan KCKT tanpa membahas parameter-parameter validasi metode analisisnya.

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan maka diperoleh sebanyak 7 artikel yang sesuai.

Ekstraksi Data

Terhadap 7 artikel tersebut dilakukan ekstraksi data meliputi data sistem kromatografi seperti fase gerak, tipe elusi, kolom, detektor, dan laju alir. Serta ekstraksi data meliputi data parameter-parameter validasi seperti data spesifisitas, akurasi, presisi, LOD, LOQ, dan linearitas.

Pelaporan Hasil Review

Hasil *review* dari data-data yang diperoleh akan dibuat laporan dalam bentuk artikel *review*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran pustaka terhadap 7 artikel yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi telah dilakukan, sehingga dari studi penelusuran pustaka ini didapatkan informasi mengenai data sistem kromatografi KCKT dan data parameter-parameter validasi metode analisisnya. Hasil penelitian dapat dilihat pada **Tabel 1** yang mencantumkan mengenai sistem kromatografi KCKT yang digunakan untuk penetapan kadar simvastatin dalam sediaan tablet, serta pada **Tabel 2** yang mencantumkan mengenai parameter-parameter validasi metode analisis KCKT yang telah dilakukan peneliti-peneliti sebelumnya untuk penetapan kadar simvastatin dalam sediaan tablet.

Spesifisitas

Spesifisitas merupakan kemampuan untuk menilai analit secara pasti dan memberikan hasil yang tepat mengenai kandungan atau potensi

analit di dalam sampel meskipun di dalam sampel tersebut terdapat komponen-komponen lain seperti komponen matriks, ketidakmurnian, dan produk degradasi. Pada metode KCKT, spesifisitas dapat ditandai dengan tidak terganggunya puncak kromatogram analit yang terbentuk oleh puncak-puncak dari komponen lainnya, serta harus dapat menghasilkan hasil pemisahan yang baik antara analit dengan komponen matriks lainnya. Suatu metode analisis dapat dikatakan spesifik ketika resolusinya lebih besar dari 1,5 (Yuwono *et al*, 2021).

Berdasarkan hasil studi literatur menyatakan bahwa pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti sebelumnya telah memenuhi syarat keberterimaan parameter spesifisitas, hal tersebut dapat dilihat pada **Gambar 3**.

Berdasarkan Gambar 3 dapat diketahui bahwa tidak terbentuknya dan tidak adanya gangguan yang signifikan dari blanko, plasebo, dan matriks lainnya pada waktu retensi simvastatin (tidak ada puncak pengganggu yang ditemukan dalam kromatogram simvastatin) dan tidak ada efek *carry over* yang terlihat selama analisis, sehingga hasil analisis yang dihasilkan akan memberikan hasil yang spesifik (Alhazmi *et al*, 2018; Ashutosh *et al*, 2013; Belal *et al*, 2018; Kapuganti *et al*, 2016; Mohale *et al*, 2015; Ramalingam *et al*, 2014; Sahoo *et al*, 2014).

Akurasi

Akurasi atau ketepatan adalah parameter validasi metode analisis yang menyatakan mengenai kedekatan hasil antara kadar analisis (*measured value*) dengan kadar analit sebenarnya (*accepted true value*). Parameter akurasi ditunjukkan oleh persen (%) perolehan kembali (*recovery percentage*) dari hasil analisis

Tabel 1. Sistem Kromatografi KCKT untuk penetapan kadar Simvastatin dalam Tablet

No	Fase Gerak	Tipe Elusi	Kolom	Detektor	Laju Alir	Pustaka
1	Dapar amonium asetat:Asetonitril (40:60) v/v	Isokratik	C18 (<i>Symmetry column</i>) 75 x 4,6 mm; 3,5 µm	UV 220 nm	1 mL/menit (hingga 3,5 menit) 2 mL/menit (hingga akhir/ hingga 7,5 menit)	Alhazmi <i>et al</i> , 2018
2	Metanol:Air (70:30) v/v	Isokratik	C8 (<i>Qualisil BDS</i>) 250 x 4,6 mm; 5 µm	PDA 253 nm	1 mL/menit	Bhaskar <i>et al</i> , 2014
3	Asetonitril: Dapar fosfat (85:15) v/v	Isokratik	C18 (<i>Develosil ODS HG-5 RP</i>) 150 cm x 4,6 mm; 5 µm	UV 236 nm	1 mL/menit	Sahoo <i>et al</i> , 2014
4	Metanol:Air (85:15) v/v	Isokratik	C18 (<i>Phenomenax</i>) 150 x 4,6 mm; 5 µm	UV 250 nm	1 mL/menit	Mohale <i>et al</i> , 2015
5	Metanol:Asetonitril: Tetrahidrofur: Dapar fosfat (35:35:9:21) v/v	Isokratik	CLC-C8 150 x 4,6 mm; 5 µm	UV 240 nm	1 mL/menit	Belal <i>et al</i> , 2018
6	Dapar fosfat: Asetonitril (70:30)%	Isokratik	X Terra C18 4,6 x 150 mm; 3,5 µm	UV 242 nm	1 mL/menit	Ashutosh <i>et al</i> , 2013
7	Asam ortofosfat 0,5%:Asetonitril: Metanol (20:10:70) v/v	Isokratik	Shiseido C18 250 x 4,6 mm; 5 µm	UV 226 nm	1 mL/menit	Kapuganti <i>et al</i> , 2016

Tabel 2. Sistem Parameter-parameter Validasi Metode Analisis KCKT untuk Penetapan Kadar Simvastatin dalam Tablet

No	Spesifisitas	Akurasi (% recovery, %)	Presisi (%)	LOD (µg/ml)	LOQ (µg/ml)	Linearitas	Pustaka
1	√	98-102	<i>Intra-day</i> : 0,46-1,41 <i>Inter-day</i> : 0,97-1,61	0,190	0,604	0,999	Alhazmi <i>et al</i> , 2018
2	√	98-102	<i>Inter-day</i> : 0,106-0,280	0,820	2,509	0,9993	Bhaskar <i>et al</i> , 2014
3	√	99,19-99,67	<i>Intra-day</i> : 0,18-1,05 <i>Inter-day</i> : 0,18-0,41	0,341	1,023	0,999	Sahoo <i>et al</i> , 2014
4	√	99,18	<i>Intra-day</i> : 0,55 <i>Inter-day</i> : 0,42	0,541	1,320	0,991	Mohale <i>et al</i> , 2015
5	√	99,67 ± 0,21	<i>Intra-day</i> : 0,35-0,87	0,051	0,175	0,999	Belal <i>et al</i> , 2018
6	√	99,62	<i>Intra-day</i> : 0,10	0,12	0,41	0,996	Ashutosh <i>et al</i> , 2013
7	√	99,84-99,89	<i>Intra-day</i> : 0,313-0,766 <i>Inter-day</i> : 0,620-1,300	0,8	2,5	0,9961	Kapuganti <i>et al</i> , 2016

uji terhadap kadar analit sebenarnya di dalam komponen matriks. Menurut AOAC (2016), syarat % perolehan kembali yang dapat diterima yaitu 97-103% (Harmono, 2020; Amin *et al*, 2016).

Berdasarkan hasil studi literatur menyatakan bahwa pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti sebelumnya sudah memenuhi syarat keberterimaan parameter akurasi yang dilihat dari % *recovery* nya. % *recovery* yang diperoleh secara keseluruhan berdasarkan studi literatur yaitu berada pada rentang 98-102%, dimana ini telah sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan oleh AOAC (syarat % *recovery* = 97-103%), sehingga seluruh pengembangan metode analisis yang dilakukan ini dapat menghasilkan hasil analisis yang akurat. Contoh data akurasi terlihat pada **Gambar 4**.

Namun jika dibandingkan dari masing-masing data yang diperoleh, dapat ditunjukkan bahwa pengembangan metode analisis yang memiliki tingkat keakuratan lebih baik dan lebih tinggi yaitu pada penelitian yang dilakukan oleh Alhazmi *et al* (2018) dan Bhaskar *et al* (2014), dimana % *recovery* yang diperoleh yaitu sebesar 98-102%.

Presisi

Presisi merupakan ukuran kedekatan hasil analisis yang diperoleh berdasarkan serangkaian pengukuran dengan kondisi dan perlakuan yang ditentukan. Presisi dapat dipertimbangkan berdasarkan tiga hal yaitu keterulangan, ketepatan menengah, dan reproduktifitas. Untuk ketepatan menengah dapat dilakukan secara *intra-day* dan *inter-day*. Pengujian presisi *intra-day* merupakan pengujian yang dilakukan pada satu hari (pagi, siang, dan sore) dengan kondisi, peralatan, dan

perlakuan yang sama. Sedangkan pengujian presisi *inter-day* dilakukan pada hari yang berbeda (secara tiga hari berturut-turut) dengan kondisi, peralatan, dan perlakuan yang sama. Kriteria keberterimaan presisi yaitu berdasarkan *relative standard deviation* (RSD) dengan nilai $RSD \leq 2\%$ (Annuryanti *et al*, 2018; Armin *et al*, 2015).

Berdasarkan hasil studi literatur menyatakan bahwa pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti sebelumnya sudah memenuhi syarat keberterimaan parameter presisi. Hal ini dapat dilihat dari % RSD yang diperoleh dari keseluruhan data yaitu untuk *intra-day* dan *inter-day* masing-masing berada pada rentang 0,10 – 1,41% dan 0,106 – 1,61%, dimana syarat keberterimaan nya yaitu $RSD \leq 2\%$, sehingga seluruh pengembangan metode analisis yang dilakukan terbukti dapat memberikan hasil analisis yang tepat.

Namun jika dilihat berdasarkan masing-masing data yang diperoleh, dapat ditunjukkan bahwa pengembangan metode analisis yang dilakukan oleh Sahoo *et al* (2014) dengan rentang RSD *intra-day* dan *inter-day* yang diperoleh secara berurutan sebesar 0,18-1,05% dan 0,18-0,41%, yang mana nilai RSD tersebut lebih kecil diantara semua data dari peneliti lainnya sehingga memiliki tingkat ketepatan yang lebih baik dan lebih tinggi.

Batas Deteksi (LOD) dan Batas Kuantitasi (LOQ)

LOD yaitu konsentrasi terkecil dari analit yang dapat terbaca dan memberikan respon yang signifikan dibandingkan dengan respon dari hasil analisis blanko atau noise. Sedangkan LOQ merupakan konsentrasi analit terendah yang dapat dikuantitasikan secara akurat dan teliti (Hasan *et al*, 2021).

Berdasarkan hasil studi literatur

menyatakan bahwa pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti sebelumnya sudah memenuhi syarat keberterimaan parameter selektivitas yang dilihat berdasarkan nilai LOD dan LOQ. Dari data keseluruhan, nilai LOD dan LOQ yang diperoleh masing-masing berada pada rentang 0,051-0,820 $\mu\text{g/mL}$ dan 0,175-2,509 $\mu\text{g/mL}$. Sehingga seluruh pengembangan metode analisis yang dilakukan terbukti akan memberikan hasil analisis yang selektif. Berikut merupakan salah satu contoh data kromatogram hasil LOD (**Gambar 6**) dan LOQ (**Gambar 7**) simvastatin.

Namun jika dibandingkan dari masing-masing data yang diperoleh, dapat dilihat bahwa pengembangan metode analisis yang dilakukan oleh Belal *et al* (2018) dengan nilai LOD dan LOQ secara berurutan sebesar 0,051 dan 0,175 $\mu\text{g/mL}$, dimana ini merupakan konsentrasi/ nilai LOD dan LOQ yang terendah dibanding dengan peneliti lainnya, sehingga hasil tersebut menandakan bahwa metode analisis yang dikembangkan oleh Belal *et al* (2018) lebih baik dan lebih tinggi selektivitasnya karena dengan konsentrasi tersebut analit dan konsentrasi analit terendah dapat terdeteksi.

Linearitas

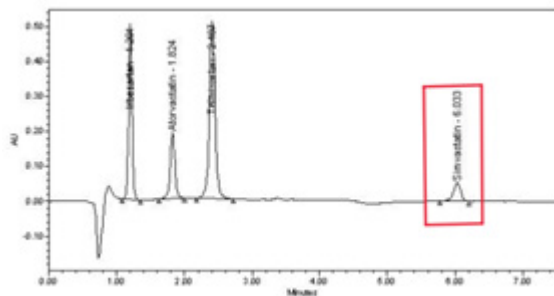
Linearitas merupakan parameter analisis yang kemampuannya (dalam rentang tertentu) untuk memperoleh hasil pengujian yang berbanding lurus dengan konsentrasi/jumlah analit di dalam sampel. Pengujian linearitas dilakukan dengan membuat kurva kalibrasi dengan berbagai konsentrasi sampel yang berbeda, dimana kurva kalibrasi ini dibuat berdasarkan data absorbansi dan konsentrasinya. Dari data tersebut kemudian dihitung untuk mendapatkan persamaan regresi dan koefisien korelasi (r). Berdasarkan literatur,

standar hasil koefisien korelasi (r) yaitu $\geq 0,99$ (Wulansari *et al*, 2020; Rochman, A., 2016).

Berdasarkan hasil studi literatur menyatakan bahwa pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti sebelumnya sudah memenuhi syarat keberterimaan parameter linearitas. Hal ini dapat dilihat dari keseluruhan data linearitas yang diperoleh yaitu $\geq 0,99$, sehingga seluruh metode analisis yang dikembangkan ini terbukti akan memberikan hasil analisis yang linier (**Gambar 8**).

Akan tetapi, setelah dilakukan pengkajian terhadap keseluruhan parameter validasi metode analisis dapat dinyatakan bahwa yang memberikan hasil yang lebih baik yaitu pada penelitian yang dilakukan oleh Alhazmi *et al* (2018), hal ini dapat ditunjukkan pada **Tabel 2** bahwa hasil penelitiannya spesifik, memberikan tingkat akurasi yang lebih baik dan tinggi dibanding yang lainnya, kemudian dari hasil presisinya untuk yang *intra-day* maupun *inter-day* % RSD nya sebesar $\leq 2\%$. Lalu untuk nilai LOD dan LOQ secara berurutan sebesar 0,190 dan 0,604 $\mu\text{g/mL}$, dan nilai koefisien korelasinya $\geq 0,99$, dimana semua parameter validasi ini telah memenuhi syarat keberterimaannya masing-masing. Selain itu, pertimbangan lainnya yaitu dilihat dari waktu elusi yang dibutuhkan. Waktu elusi yang dibutuhkan untuk mendeteksi analit simvastatin dalam tabletnya pendek, yaitu hanya 7,5 menit dan jika dibandingkan dengan peneliti lainnya untuk waktu elusi yang diperlukannya ≥ 10 menit.

Dalam pengembangan metode analisisnya, sistem kromatografi KCKT yang dikembangkan oleh Alhazmi *et al* (2018) yaitu fase gerak berupa dapar amonium asetat:asetonitril (40:60) v/v, dengan tipe elusinya isokratik, menggunakan



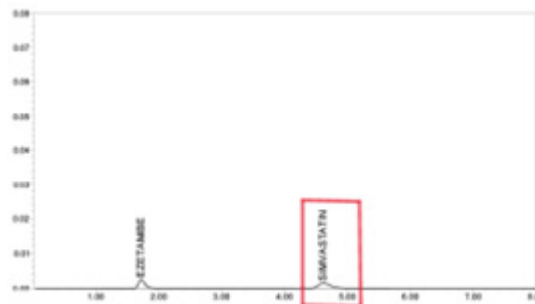
Gambar 3. Kromatogram Waktu Retensi Simvastatin (Alhazmi *et al.* 2018)

% Konsentrasi (pada tingkat spesifikasi)	Luas Area	Jumlah yang ditambahkan (mg)	Jumlah yang ditemukan (mg)	% Recovery (%)
50%	1046630	5.0	4.96	99.2
100%	2133903	10.0	10.12	101.1
150%	3114111	15.0	14.77	98.44
Rata-rata % Recovery (%)	99.62			

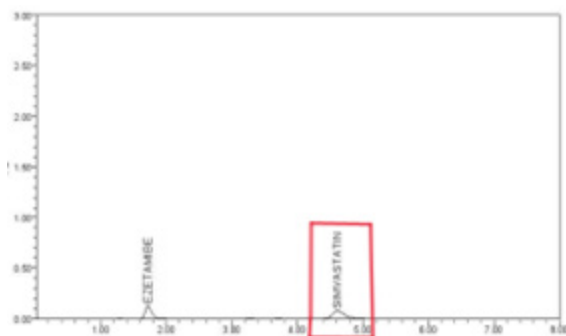
Gambar 4. Hasil % Recovery Simvastatin (Ashutosh *et al.*, 2013)

Konsentrasi Simvastatin (ug/ml)	Hasil Pengamatan Presisi Simvastatin secara Intra-Day dan Inter-Day			
	Intra-Day		Inter-Day	
	Rata-rata (n=6)	% RSD	Rata-rata (n=6)	% RSD
10	10.005	1.05	10.006	0.24
30	30.003	0.55	30.084	0.41
100	99.84	0.18	99.95	0.18

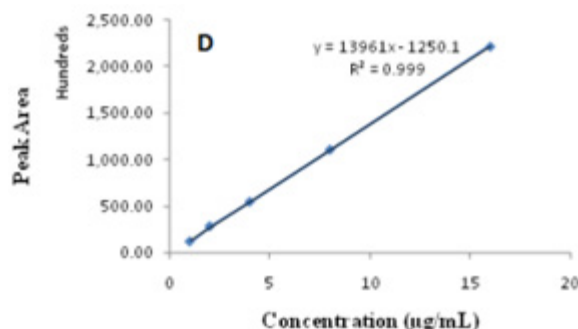
Gambar 5. Hasil Pengujian Presisi Intra-Day dan Inter-Day (Sahoo *et al.*, 2014)



Gambar 6. Kromatogram LOD (Ashutosh *et al.*, 2013).



Gambar 7. Kromatogram LOQ (Ashutosh *et al.*, 2013).



Gambar 8. Kurva Kalibrasi Simvastatin (Alhazmi *et al.*, 2018)

kolom C18 (*symmetry column*) yang berukuran 75 x 4,6 mm dengan ukuran partikel sebesar 3,5 µm, dan detektor yang digunakan yaitu detektor UV dengan panjang gelombang 220 nm serta laju alirnya yaitu 1 mL/menit hingga 3,5 menit dan 2 mL/menit hingga waktu akhir (hingga 7,5 menit). Dari sistem kromatografi yang dikembangkan ini menunjukkan kinerjanya yang sangat baik dan dapat memberikan hasil analisis yang spesifik, akurat, tepat, selektif dan linear. Selain itu metode analisisnya juga tidak memakan banyak waktu apalagi berdasarkan penelitian Untari *et al* (2022) simvastatin banyak digunakan sehingga membutuhkan waktu analisis yang cepat, maka

dari itu pengembangan metode analisis ini dapat digunakan untuk analisis pengawasan mutu sehari-hari terhadap kadar simvastatin dalam sediaan tablet.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil studi penelusuran pustaka ini dapat diketahui bahwa pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet dapat dilakukan dengan menggunakan sistem kromatografi yang terdiri dari fase gerak berupa dapar amonium asetat:asetonitril (40:60) v/v dengan tipe elusi isokratik, menggunakan kolom C18 (*symmetry column*) berukuran 75 x

4,6 mm dengan ukuran partikel sebesar 3,5 μm , dan menggunakan detektor UV dengan panjang gelombang 220 nm, serta laju alirnya yaitu 1-2 mL/menit. Pengembangan metode analisis KCKT untuk penetapan kadar simvastatin dalam tablet dengan menggunakan sistem kromatografi tersebut terbukti dapat memberikan hasil analisis yang cepat, spesifik, akurat, tepat, selektif, dan linear.

DAFTAR PUSTAKA

- Alatas, F., Sujono, H., Sucipto, W. A. 2018. Pengembangan dan Validasi Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) untuk Estimasi Kadar Simultan Antiemetik Piridoksin Hidroklorida dan Piratiazin Teoklat dalam Bentuk Sediaan Tablet. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol. 6 (2): 95-100.
- Alhazmi, H. A., Alnami, A. M., Arishi, M. A. A., Alameer, R. K., Bratty, M. A., A. I. Arbab., Rehman, Z., Javed, S. A. 2018. A Fast Validated Reverse-Phase HPLC Method for Simultaneous Determination of Simvastatin, Atorvastatin, Telmisartan and Irbesartan in Bulk Drugs and Tablet Formulations. *Sci. Pharm.* 86 (1). doi: 10.3390/scipharm86010001
- Amin, S., Musadad, A., Ibrahim, S. 2016. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi untuk Analisis Senyawa Diuretik yang Disalahgunakan Sebagai Doping dalam Urin. *Jurnal Sains Keolahragaan & Kesehatan*. Vol. 1 (2): 34-41. doi: 10.5614/jskk.2016.1.2.1
- Annuryanti, F., Zahroh, M., Purwanto, D. A. 2018. Pengaruh Suhu dan Jumlah Penyeduhan terhadap Kadar Kafein Terlarut dalam Produk Teh Hijau Kering dengan Metode KCKT. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 5 (1): 30-35.
- Arikalang, T. G., Sudewi, S., Rorong, J. A. 2018. Optimasi dan Validasi Metode Analisis Dalam Penentuan Kandungan Total Fenolik Pada Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* L.) yang Diukur dengan Spektrofotometer UV-Vis. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol. 7 (3): 14-21.
- Armin, F., Bevir, B., Adnan, A. Z. 2015. Validasi Metode Kromatografi Lapis Tipis-Densitometri Untuk Analisis Pewarna Merah Sintetik pada Beberapa Merek Saus Sambal Sachet. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*. Vol. 4 (2): 43-48.
- Association of Analytical Communities. 2016. Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements. Rockville: AOAC International.
- Ashutosh, S. K., Suriseti, S., Saravanan, J., Debnath, M., Greeshma, V., Krishna, N. S., Sri, G. S. 2013. A New RP-HPLC Method Development & Validation for Simultaneous Estimation of Ezetimibe and Simvastatin in Bulk as Well as in Pharmaceutical Formulation by Using PDA Detector. *World Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 3 (1): 1085-1106.
- Belal, F., Walash, M., El-Enany, N., Zayed, S. 2018. Development and Validation of GC-MS and HPLC Methods for the Determination of Simvastatin in Tablets and Human Urine. *Analytical Chemistry Letters*. Vol. 8 (5): 713-726.
- Bhaskar, V. U., Ramalingam, P., Reddy, Y. P., Kumar, K. V. 2014. Stability-Indicating RP-HPLC Method for the Simultaneous Determination of Sitagliptin and Simvastatin in Tablets. *Indian Journal Pharmaceutical Sciences*. 407-414.
- Hariadini, A. L., Sidharta, B., Ebtavanny, T.

- G., Minanga, E. P. 2020. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Obat Simvastatin pada Pasien Hiperkolesterolemia di Apotek Kota Malang. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. Vol. 5 (2): 91-96.
- Harmono, H. D. 2020. Validasi Metode Analisis Logam Merkuri (Hg) Terlarut pada Air Permukaan dengan Automatic Mercury Analyzer. *Indonesian Journal of Laboratory*. Vol 2 (3): 11-16.
- Hasan, N. F., Warsidah. Gusrizal. 2021. Precision and Accuracy of Gas Chromatography for Determination of Propionic Acid Levels in Bakery Product. *Indonesian Journal of Pure and Applied Chemistry*. Vol. 4 (2): 102-108.
- International Conference on Harmonization (ICH). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q2 (R1).2005. Available online: http://www.ipqpubs.com/wpcontent/uploads/2011/09/Q2_R1_Guideline.pdf
- Kapuganti, A. N. J., Gandhi, B. M., Raju, V. B., Sumanth, K. S., Kagitapurapu, V. K., Srinivas, K., Haripa, 206. Development and Validation of Stability Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Ramipril, Aspirin, and Simvastatin in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. Vol. 6 (53): 14-20.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta. Retrieved from: <http://www.pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/general/HasilRiskesdas2013.pdf>.
- Leite, M. L., Soares, D. G., Duque, C. C. D. O., Bordini, E. A. F., Anovazzi, G., Basso, F. G., Spolidorio, D. M. P., Hebling, J., Costa, C. A. D. S. 2019. Positive Influence of Simvastatin Used as Adjuvant Agent for Cavity Lining. *Clinical Oral Investigation*: 3457-3469. doi: 10.1007/s00784-018-2757-7
- Mohale, D. S., Dewani, A. P., Hiware, S., Bakal, R. L., Chandewar, A. V. 2015. Development And Validation Of RP-HPLC Method For Simultaneous Estimation of Niacin and Simvastatin In Tablet Dosage. *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 2 (1): 21-26.
- Rochman, A. 2016. Validasi dan Penjaminan Mutu Metode Analisis Kimia. Yogyakarta: UGM Press.
- Sahoo, N. K., Sahu, M., Rao, P. S., Vineela, R. S., Devi, J. N. V. I., Rani, N. S. 2014. Validation of Assay Indicating Method Development of Simvastatin in Bulk and its Tablet Dosage form by RP-HPLC. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol. 4 (1): 117-122.
- Untari, E. K., Mahwal, I., Nurmainah. 2022. Perbandingan Statin Terhadap Kejadian Efek Samping Terkait Myalgia. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. Vol. 4 (2): 147-154.
- Wulansari, S. A., Lubada, E. I. 2020. Validasi Metode Analisa Pada Penetapan Kadar Koenzim Q10 dalam Sediaan Mikroemulsi Menggunakan Metode Spektrophotometer UV-Vis. *Jurnal Kimia Riset*. Vol. 5 (1): 29-35.
- Yuwono, M., Ayuningtyas, R., Primaharinastiti, R. 2021. The HPLC Methods for Identification and Determination of Nitrofurantoin Metabolite Levels in Shrimps Meatballs. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 8 (2): 117-124. doi: 10.20473/jfiki.v8i22021.117-124