

Article Review :
**Pengembangan Metode Analisis secara Kromatografi pada
Penetapan Kadar Simvastatin dalam Sediaan Obat**

*Article Review : Development of Chromatographic Analysis Method for Determining
Simvastatin in Pharmaceutical Dosage Form*

Putri Kharisma Novita Sari^{1*}, Raihan Bintang Mahendra¹, Razita Fathya Usmarini¹, Rifqah
Alya Tamimah¹, Lia Puspitasari¹

Program Studi S-1 Farmasi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret

*Corresponding author: putrikharismans@staff.uns.ac.id

ABSTRAK

Simvastatin adalah obat yang bekerja dengan cara menghambat enzim HMG-CoA reduktase yang berperan penting dalam sintesis kolesterol di hepar. Simvastatin tersedia dalam berbagai dosis dan dapat dikonsumsi bersama obat lain untuk menurunkan kolesterol. Analisis kadar simvastatin dalam suatu sediaan obat memerlukan metode analisis yang efektif dan tepat untuk memastikan kualitas dan keamanan dalam formulasi sediaan farmasi. *Review* ini bertujuan untuk menentukan kadar simvastatin pada sediaan obat dengan berbagai metode analisis secara kromatografi. Studi literatur dilakukan dengan mencari beberapa artikel jurnal penelitian internasional yang diterbitkan pada tahun 2015-2024, menggunakan kata kunci “*validation method of simvastatin*” “*determination of simvastatin*” dan “*determination and validation method of simvastatin*”. Hasil *review* menunjukkan bahwa metode analisis penetapan kadar simvastatin secara kromatografi dapat dilakukan dengan *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *Reverse-Phase HPLC* (RP-HPLC), *Hydrophilic Interaction Chromatography* (HILIC), dan *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC). Dapat disimpulkan bahwa metode HPLC dan RP-HPLC menjadi metode utama berkat efisiensi pemisahan yang tinggi, sementara UPLC dan HILIC menawarkan keunggulan masing-masing dalam tingkat deteksi yang lebih tinggi serta waktu retensi yang lebih baik, memungkinkan pemilihan metode yang optimal sesuai kebutuhan dan tujuan analisis.

Kata kunci: kromatografi, metode analisis, simvastatin, sediaan obat

ABSTRACT

Simvastatin is a drug that works by inhibiting the HMG-CoA reductase enzyme which plays an important role in cholesterol synthesis at the liver. Simvastatin is available in various dosages and can be taken with other drugs to lower cholesterol. Analysis of simvastatin concentration in pharmaceutical dosage form requires an effective and precise analytical method to ensure its quality and safety. This review aims to determine simvastatin concentration in pharmaceutical dosage form using various chromatographic analysis methods. The literature study was carried out by searching for several international research journal articles published in 2015-2024, using the keywords "validation method of simvastatin", "determination of simvastatin" and "determination and validation method of simvastatin". The results of the review showed that the analytical method for determining simvastatin concentration using chromatography can be carried out using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), Reverse-Phase HPLC (RP-HPLC), Hydrophilic Interaction Chromatography (HILIC), and Ultra Performance Liquid

Chromatography (UPLC). It can be concluded that HPLC and RP-HPLC methods are the main methods due to their high separation efficiency, while UPLC and HILIC offer their respective advantages in higher detection rates and better retention times, enabling the selection of the optimal method according to analytical needs.

Key words: chromatography, analysis method, simvastatin, pharmaceutical dosage form

PENDAHULUAN

Simvastatin merupakan obat golongan statin yang digunakan sebagai penurun kolesterol plasma. Simvastatin termasuk obat BCS kelas II sehingga memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Simvastatin tersedia sebagai pro-obat dalam bentuk laktone tidak aktif yang mekanisme farmakokinetiknya dimulai setelah obat terabsorpsi dalam saluran pencernaan dan terhidrolisis secara enzimatis menjadi bentuk hidroksi yang aktif (Cristy, Harmastuti and Mardiyono, 2024). Simvastatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{38}O_5$ dihitung terhadap zat kering (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Simvastatin merupakan golongan statin yang berkhasiat sebagai antihiperlipidemia dan obat pilihan efektif untuk menurunkan kadar kolesterol. Mekanisme kerja simvastatin menurunkan sintesis kolesterol dan meningkatkan katabolisme LDL (*Low Density Lipoprotein*). Simvastatin bekerja dengan meningkatkan aktivitas reseptor LDL dengan menghambat *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase* yang bertanggung jawab pada jalur metabolisme produksi kolesterol (Fauziah, Husni and Kurniati, 2023). Simvastatin efektif menghambat HMGCOA sehingga dapat digunakan pada pengobatan hiperkolesterolemia dengan risiko tinggi terkena aterosklerosis yang berpotensi pada munculnya komplikasi kardiovaskular (Cristy, Harmastuti and Mardiyono, 2024).

Penentuan kadar simvastatin dalam sediaan obat penting untuk menjamin keamanan dan efektivitas pengobatan. Simvastatin umumnya tersedia dalam

bentuk sediaan tablet dengan beberapa variasi dosis, yaitu 10, 20, dan 40mg; tersedia dalam bentuk tunggal ataupun kombinasi dengan obat lain. Penentuan kadar yang tidak akurat dapat menimbulkan efek samping yang serius dan pengobatan yang tidak tepat, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi kesehatan pasien. Metode analisis yang umum digunakan untuk mengukur simvastatin antara lain kromatografi (Kumar Basniwal and Jain, 2012). Kajian ini memberikan pembahasan mengenai berbagai metode analisis secara kromatografi, termasuk kelebihan dan kekurangan masing-masing metode. Selain itu, pengaruh kondisi analitik seperti nilai pH, suhu, dan jenis kolom akan diselidiki. Memilih kondisi yang tepat sangat penting untuk hasil yang optimal.

Penetapan kadar simvastatin dalam sediaan obat penting dilakukan untuk menjamin kualitas sediaan. Kualitas sediaan obat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti stabilitas kimia dan fisik simvastatin dalam formulasi (Kumar Basniwal and Jain, 2012). Oleh karena itu, penting untuk menilai stabilitas simvastatin selama penyimpanan dan penanganan. Mengukur konsentrasi secara teratur selama tanggal kadaluarsa membantu memastikan efektivitas obat. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa analisis penetapan kadar simvastatin secara kromatografi, salah satunya dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) mampu memberikan hasil yang baik serta memenuhi hasil sesuai dengan pedoman pada standar seperti Farmakope Indonesia (FI), *European Pharmacopeia* (EP), *United State Pharmacopeia* (USP), dan *British Pharmacopeia* (BP) (Fauziah, Husni and Kurniati, 2023).

Tantangan utama dalam menentukan kadar simvastatin adalah adanya pengaruh dari matriks sediaan. Keberadaan bahan tambahan atau eksipien dalam formula sediaan dapat mempengaruhi hasil analisis (El-Zaher A.A *et al.*, 2019). Studi terkait matriks penting dilakukan untuk memastikan bahwa metode analisis yang dilakukan tidak akan terpengaruh oleh keberadaan komponen lain pada sediaan. Selain itu, metode analisis juga perlu memenuhi parameter pada validasi metode analisis untuk memastikan hasil pengukuran sesuai dengan tujuan dan memenuhi persyaratan penggunaan. Beberapa parameter validasi metode analisis diantaranya spesifisitas, akurasi, presisi, linearitas, *limit of detection* (LOD), *limit of quantitation* (LOQ), dan ketahanan (Fauziah, Husni and Kurniati, 2023).

Review ini bertujuan untuk mengkaji dan memahami terkait metode analisis secara kromatografi yang dapat digunakan pada pengembangan metode penetapan kadar simvastatin dalam sediaan obat agar diperoleh hasil analisis yang cepat, dan memenuhi parameter validasi metode analisis yang baik.

METODE

Metode penelitian dilakukan dengan melakukan *review* terhadap beberapa artikel ilmiah yang telah terpublikasi yang berkaitan dengan penetapan kadar simvastatin dalam sediaan obat, spesifik menggunakan instrumen kromatografi. Pencarian literatur dilakukan pada *database* seperti meliputi *Science Direct*, *PubMed* dan *Google Scholar* dengan kata kunci "*validation metode simvastatin*" "*determination simvastatin*" dan "*determination and validation method of simvastatin*".

Penyaringan dan penentuan artikel dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang ditetapkan yaitu publikasi jurnal dengan 10

tahun terakhir (2015-2024), jurnal terindeks *Scopus* atau *Sinta*, artikel yang membahas penetapan kadar simvastatin dalam sediaan obat, jurnal yang memiliki *open acces*, membahas parameter validasi metode (linearitas, LOD, LOQ, akurasi, dan presisi). Kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu artikel dengan tipikal *review article*, tidak terindex *Scopus* dan *sinta*, tidak dipublikasi 10 tahun terakhir, artikel yang membahas mengenai penetapan kadar simvastatin tidak dalam sediaan obat. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan diperoleh 12 artikel yang sesuai.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penetapan kadar simvastatin berdasarkan kompendial seperti Farmakope Indonesia (FI), *European Pharmacopeia* (EP), *United States Pharmacopeia* (USP), dan *British Pharmacopeia* (BP) mencantumkan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) sebagai metode standar pada analisis dalam bentuk sediaan tablet. Hasil penelusuran terhadap 12 artikel diperoleh data terkait metode analisis kromatografi yang dapat digunakan dalam penetapan kadar simvastatin termasuk data mengenai parameter validasi metode analisis yang dipenuhi masing-masing metode. Berdasarkan hasil telaah literatur, penetapan kadar simvastatin dalam sediaan obat baik pada formulasi tunggal atau *multidrug* dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode analisis kromatografi seperti *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography* (RP-HPLC), *Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography* (HILIC), *Ultra Performance High Chromatography* (UPHC). Data hasil penelitian disajikan pada Tabel 1 meliputi jenis metode analisis, jenis sediaan sampel, sistem kromatografi, serta parameter validasi metode yang dipenuhi mencakup Linearitas, LOD, LOQ dan presisi.

Tabel 1. Metode Analisis Penetapan Kadar Simvastatin

| Metode | Sediaan | Sistem kromatografi | Parameter validasi | | | | | Pustaka |
|---------|------------------------|---|--------------------|-------------|-------------|------------------|--|-----------------------------------|
| | | | Linieritas | LOD | LOQ | Akurasi | Presisi | |
| RP-HPLC | Tablet | -Detektor: UV 220nm -Kolom: C18 (Symmetry column) 75×4,6mm; 3,5µm -Fase Gerak: Dapar amonium asetat:Asetonitril (40:60) | 0,999 | 0,190 µg/mL | 0,604 µg/mL | 98-102% | <i>Intra-day:</i> 0,46-1,41% <i>Inter-day:</i> 0,97-1,61% | (Alhazmi <i>et al.</i> , 2017) |
| HPLC | Tablet | -Detektor: UV 240 nm -Kolom: CLC-C8 150×4,6mm; 5µm - Fase Gerak: Dapar amonium asetat:Asetonitril (40:60) | 0,999 | 0,051 µg/mL | 0,175 µg/mL | 99,67% | <i>Intra-day:</i> 0,35-0,87 <i>Inter-day:</i> - | (Belal <i>et al.</i> , 2018) |
| RP-HPLC | <i>Topical Sprayer</i> | -Detektor: UV 224 nm -Kolom: C18 (250×4,6mm, 5µm) -Fase Gerak: Asetonitril:Dapar Fosfat (30mM, 70:30) | 0,996 | 0,595 µg/mL | 0,771 µg/mL | 99,69% | <i>Intra-day:</i> 0,42-0,62 <i>Inter-day:</i> 0,40-0,49 | (Kale <i>et al.</i> , 2021) |
| HPLC | Tablet | -Detektor: UV 230 nm -Kolom: C18 (5µm, 25×0,46cm) -Fase Gerak: asetonitril:dapar fosfat:metanol (5:3:1) v/v/v) | 0,9975 | 0,025 µg/mL | 0,077 µg/mL | 99,39% | 1,63 | (Bkhaitan, 2017) |
| HPLC | Tablet | -Detektor: UV 237 nm -Kolom: C18 column coupled diode array detector SPD-M20A -Fase Gerak: Dapar fosfat (pH 3,5): asetonitril:metanol (3:5:2) | - | 0,024 µg/mL | 0,008 µg/mL | 94,517-102,563 % | <i>Intra-day:</i> 0,060%-0,309% <i>Inter-day:</i> 0,042%-0,273% | (Kanwal <i>et al.</i> , 2021) |
| RP-HPLC | Tablet | -Detektor: UV 250 nm -Kolom: C18 (phenomenex, 150mm×4,6mm; 5µ) -Fase Gerak: metanol:air 85:15 (v/v) dalam mode isokratik dengan air yang mengandung 0,05% Trietilamina (TEA) | 0,9991 | 0,34 µg/mL | 1,03 µg/mL | 99,18% | <i>Intra-day:</i> 0,55 <i>Inter-day:</i> 0,42 | (Dewani <i>et al.</i> , 2015) |
| RP-HPLC | Liquid | -Detektor: UV 230 nm -Kolom: Luna Phenyl-Hexyl (150×3mm, 5µm) -Fase Gerak: asetonitril dan dapar fosfat pH 7,3 | 0,999 | 0,27 µg/mL | 0,83 µg/mL | - | <i>Intra-day:</i> 91,48% ± 0,77% <i>Inter-day:</i> 92,76% ± 0,88% | (Encarnaç o <i>et al.</i> , 2020) |
| HPLC | Injeksi | -Detektor: UV 240 nm -Kolom: Venusil XBP C18 (2), 150×4,6mm; 5µm -Fase Gerak: air dan 0.1% asam ortofosfat | 0,999 | 0,013 µg/mL | 0,041 µg/mL | 100,60% | <i>Intra-day:</i> 0.70% <i>Inter-day:</i> 2.65% | (Marais <i>et al.</i> , 2019) |

| Metode | Sediaan | Sistem kromatografi | Parameter validasi | | | | | Pustaka |
|---------|--------------------------------------|--|--------------------|-------------|-------------|---------------|--|-------------------------------------|
| | | | Linieritas | LOD | LOQ | Akurasi | Presisi | |
| HPLC | Tablet | - Detektor: UV 210 nm - Kolom: C18 (BDS Hypersil, 250×4,6mm; 5µm) - Fase Gerak: Asetonitril dan 0,02M potassium dihidrogen fosfat (pH 5,2) (77+23, v/v) | 0,999 | 0,01 µg/mL | 0,02 µg/mL | 99,09% | <i>Intra-day:</i> 0,05-1% <i>Inter-day:</i> 1,31-1,8% | (El-Zaher A.A <i>et al.</i> , 2019) |
| HILIC | Tablet | - Detektor: UV 240 nm - Kolom: ZIC-1 and ZIC-4 (100×4,6mm) - Fase Gerak: Asetonitril dan dapar asetat (40mM, pH 4,75) | 0,999 | 0,023 µg/mL | 0,069 µg/mL | 99,10-99,66% | <i>Intra-day:</i> 0,55% <i>Inter-day:</i> 0,36% | (Fahad, Rasheed and Ali, 2021) |
| RP-HPLC | Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) | - Detektor: PDA (238 nm) - Kolom: Inertsil ODS-C18 150×4,6mm; 3,5µm - Fase Gerak: Asetonitril (70:30 v/v) | 20-100 µg/mL | 10,18 µg/mL | 30,87 µg/mL | 99,41-101,01% | <i>Intra-day:</i> 99,05-100,10% <i>Inter-day:</i> 99,02-100,52% | (Kumbhar <i>et al.</i> , 2023) |
| UPLC | Tablet | - Detector: UV 238 nm - Kolom: Waters Acquity CSH C18 (1,7µm; 2,1×100mm) - Fase Gerak A: Dapar (TEA, pH 4,5 disesuaikan dengan OPA): Asetonitril (80:20) - Fase Gerak B: Asetonitril:methanol (80:20) | 0,999 | 0,001 µg/mL | 0,003 µg/mL | 99,4-101,8% | ≤ 1,02 | (Desai, Apratima and Nikalje, 2021) |

High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Metode HPLC merupakan suatu metode pemisahan berdasarkan fase diam berupa padatan dan fase gerak berupa cairan yang dapat menganalisis sediaan multikomponen dengan kondisi analisis yang optimum dan dapat memberikan hasil pemisahan yang baik. Keunggulan dari HPLC yaitu dapat memberikan hasil pemisahan yang cepat, serta memiliki efisiensi dan resolusi yang tinggi (Alatas, Sujono and Sucipto, 2019). Fase diam yang digunakan berupa fase diam padat dengan ukuran partikel kecil (5-10 µm) pada tekanan tinggi (300-3000 psi) dan aliran fase gerak yang konstan. Metode HPLC cocok digunakan untuk memisahkan dan menghitung konsentrasi campuran senyawa dengan konsentrasi rendah, tekanan uap

rendah, dan ketidakstabilan termal. Prinsip kerja HPLC adalah pemisahan komponen analit berdasarkan kepolarannya, setiap campuran yang keluar akan terdeteksi dengan detektor dan direkam dalam bentuk kromatogram. Jumlah *peak* menyatakan jumlah komponen, sedangkan luas *peak* menyatakan konsentrasi komponen dalam campuran (Nina Salamah and Guntarti, 2023). Metode HPLC adalah salah satu metode yang paling sering digunakan karena sensitivitas dan spesifitasnya yang tinggi. Metode ini dapat memisahkan simvastatin dari komponen lain dalam sediaan obat.

Pada tabel 1 terlihat bahwa terdapat 5 sumber yang menggunakan metode HPLC dengan sistem instrumen yang berbeda-beda utamanya pada jenis detektor, kolom, serta fase gerak yang digunakan. Berdasarkan

hasil studi menunjukkan bahwa detektor yang digunakan pada sistem HPLC adalah detector UV dengan panjang gelombang sekitar 210-240 nm. Digunakan rentang panjang gelombang tersebut karena simvastatin memiliki gugus kromofor (gugus yang menyerap sinar UV) yang akan memberikan respon maksimal pada panjang gelombang tersebut (Kumar Basniwal and Jain, 2012). Panjang gelombang ini umumnya dipilih untuk memberikan selektivitas yang baik terhadap simvastatin, meminimalkan interferensi dari senyawa lain dalam sampel.

Variasi lain yang terlihat pada hasil studi adalah penggunaan kolom pada sistem HPLC. Beberapa kolom yang digunakan diantaranya adalah kolom C18 atau Oktadesil Silika (ODS), dan kolom CLC-C8. Kolom C18 merupakan jenis yang paling populer digunakan dalam HPLC. Penggunaan fase gerak bervariasi, diantaranya menggunakan dapar amonium asetat:asetonitril (40:60), metanol:asetonitril:tetrahidrofuran:dapar fosfat (35:35:9:21), air dan asam ortofosfat, dan asetonitril:potassium dihidrogen fosfat (Alhazmi *et al.*, 2017; Bkhaitan, 2017; Belal *et al.*, 2018; Marais *et al.*, 2019).

Marais *et el* (2019) menyampaikan bahwa metode HPLC merupakan metode analisis yang selektif dan akurat, serta mampu melakukan kuantifikasi statin bahkan dalam bentuk campuran dengan senyawa lain (Marais *et al.*, 2019). Menurut Kanwal *et al* (2021) metode HPLC mampu melakukan kuantifikasi simvastatin secara simultan dengan senyawa amlodipin dalam sediaan *fixed dose single* tablet dengan waktu proses yang lebih singkat dan resolusi puncak analit yang tinggi. Metode HPLC merupakan metode yang sederhana, sensitif dan spesifik, serta memberikan hasil pengukuran yang akurat pada rentang konsentrasi analit yang luas (Kanwal *et al.*, 2021). Stabilitas ini penting untuk memastikan efektivitas obat atau efektivitas simvastatin selama penyimpanan dan penggunaan.

Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC)

Metode RP-HPLC merupakan pengembangan dari teknik HPLC, dengan menggunakan sistem fase balik, dimana fase diam menjadi non polar dan fase gerak menjadi polar dengan campuran pelarut organik, air, dan larutan penyangga. Kelebihan Metodologi analisis RP-HPLC yaitu sederhana, dapat direproduksi, dan cepat untuk deteksi dan kuantifikasi (Clementino and Sonvico, 2018). Semua proses pemisahan yang terjadi dalam RP-HPLC disebabkan oleh perbedaan distribusi *solute* (sampel) dalam fase diam dan fase gerak. Jika interaksi *solute* dengan fase diam lemah maka *solute* akan mudah terbawa keluar oleh fase gerak. Ketika *solute* diinjeksikan dalam sistem RP-HPLC dan aliran fase gerak dihentikan, maka akan terjadi kesetimbangan *solute* dalam fase diam dan fase gerak. Fase diam yang dipakai dalam kromatografi kolom yaitu suatu adsorben padat berupa silika gel atau alumina. Fase diam berbentuk serbuk *microporous* untuk meningkatkan luas permukaan (Nina Salamah and Guntarti, 2023). Fase gerak yang digunakan pada fase terbalik adalah campuran air dengan pelarut polar lain seperti metanol, asetonitril, atau tetrahidrofuran.

Berdasarkan hasil studi literatur terdapat beberapa penelitian yang mengaplikasikan metode RP-HPLC pada penetapan kadar simvastatin secara kromatografi. Kale *et al* (2021) menyampaikan bahwa dibandingkan dengan kolom C8, dan kolom Kromasil C18 (250 mm×4,6 mm; 5 µm) mampu menunjukkan bentuk puncak yang lebih memuaskan (Kale *et al.*, 2021). Pada sistem RP-HPLC, pemilihan fase gerak dilakukan berdasarkan polaritas, pKa, dan kelarutan simvastatin. Dewani *et al* (2015) menggunakan fase gerak berupa methanol:air (85:15). Air yang digunakan adalah dalam bentuk modifikasi dengan Trietilamina 0,05% (TEA), untuk melakukan penyesuaian pH menjadi 4,

sebagai pengganti buffer (Dewani *et al.*, 2015). Berdasarkan literatur, diketahui detektor yang digunakan adalah detektor sinar UV, namun terdapat perbedaan panjang gelombang sinar UV dikarenakan faktor kondisi, konsentrasi, dan pelarut yang berbeda. Panjang gelombang sinar UV yang digunakan berada pada rentang 224-250 nm (Dewani *et al.*, 2015; Alhazmi *et al.*, 2017; Clementino and Sonvico, 2018; Encarnação *et al.*, 2020).

Analisis menggunakan metode RP-HPLC pada penetapan kadar simvastatin pada sediaan obat baik dalam bentuk liquid, tablet, maupun dengan sistem pembawa NLC, mampu memenuhi parameter validasi metode analisis. Parameter yang dipenuhi diantaranya akurasi rentang 91,48-101,01%, presisi dengan nilai tinggi, serta linieritas yang mendekati nilai 1 (Dewani *et al.*, 2015; Alhazmi *et al.*, 2017; Clementino and Sonvico, 2018; Encarnação *et al.*, 2020). Pemenuhan nilai parameter validasi metode analisis mengindikasikan bahwa metode RP-HPLC dapat digunakan pada analisis kadar senyawa simvastatin pada sediaan maupun sistem penghantaran obat.

Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography (HILIC)

Metode HILIC adalah teknik analisis untuk memisahkan senyawa polar. Teknik ini menggunakan fase diam hidrofilik dan fase gerak pelarut organik dan air, sering kali dengan tambahan garam atau penyangga (Ajay A *et al.*, 2024). HILIC menggabungkan aspek-aspek kromatografi fase normal dan fase terbalik, menggunakan fase diam polar dan fase gerak yang biasanya terdiri dari air dan pelarut organik seperti asetonitril. Metode ini sangat efektif untuk memisahkan senyawa polar dan hidrofilik yang mungkin sulit untuk dianalisis dengan teknik kromatografi lainnya (Qiao, Shi and Xu, 2016).

Mekanisme pemisahan dalam HILIC melibatkan partisi analit antara lapisan yang kaya air pada fase diam yang bersifat polar dan fase gerak yang bersifat kurang polar.

Karakteristik ini membuat HILIC sangat cocok pada aplikasi analisis senyawa yang sifatnya terlalu polar jika dilakukan dengan analisis menggunakan RP-HPLC. Pada sisi lain HILIC mampu memberikan hasil analisis dengan waktu retensi yang efektif untuk analit yang bersifat kurang polar (Pugliano *et al.*, 2025).

Fahad *et al* (2021) berhasil melakukan analisis penetapan kadar simvastatin dalam sediaan tablet menggunakan metode HILIC. Sistem kromatografi yang digunakan adalah kolom ZIC-HILIC dengan dua fase diam yang berbeda (ZIC-1 dan ZIC-4) untuk mengeksplorasi perilaku retensi dan pemisahan simvastatin, dengan fase gerak terdiri dari campuran asetonitril (80%) dan *buffer* asetat (40mM, pH 4,75) (Fahad, Rasheed and Ali, 2021). Hasil studi menjelaskan bahwa untuk memperoleh hasil pemisahan yang optimal, diperlukan optimasi pada komposisi fase gerak dan konsentrasi *buffer*. Diketahui bahwa peningkatan kandungan asetonitril mengurangi waktu retensi simvastatin, karena senyawa tersebut menunjukkan interaksi hidrofobik dengan fase gerak. Selain itu, hasil pengujian menunjukkan bahwa pada eksplorasi pH *buffer* pada sistem HILIC yakni pada rentang antara pH 3,5 dan 5,5 menunjukkan pengaruh pada perilaku retensi analit (Fahad, Rasheed and Ali, 2021).

Hasil uji validasi metode analisis yang dilakukan Fahad *et al* (2021) diperoleh nilai presisi yang sangat baik dengan deviasi standar relatif (RSD) kurang dari 1% dan sensitivitas tinggi dengan batas deteksi (LOD) serendah 0,015 mg/mL dan batas kuantifikasi (LOQ) 0,045 mg/mL. Linieritas metode dikonfirmasi dengan koefisien determinasi (R^2) sebesar 0,9996 dan 0,9994 untuk masing-masing kolom ZIC-1 dan ZIC-4 (Fahad, Rasheed and Ali, 2021). Jika dibandingkan dengan metode standar yang dijelaskan dalam *British Pharmacopoeia* pada analisis kadar simvastatin, diketahui tidak ada perbedaan signifikan yang teramati dalam hal parameter akurasi dan

presisi. Validasi ini menegaskan bahwa metode HILIC dapat digunakan sebagai alternatif dari metode tradisional, dengan manfaat tambahan retensi yang lebih baik untuk senyawa polar seperti simvastatin (Fahad, Rasheed and Ali, 2021).

Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC)

Metode UPLC memiliki waktu ekuilibrasi yang lebih singkat dan kecepatan deteksi yang lebih baik bila dibandingkan dengan metode HPLC karena *dead volume* yang lebih kecil (Hsiao *et al.*, 2019). Tujuan penggunaan UPLC dalam analisis penetapan kadar simvastatin yang dilakukan oleh Desai *et al* (2021) adalah untuk mengembangkan metode yang menunjukkan stabilitas pada deteksi pengotor dalam simvastatin, baik dalam bentuk zat aktif tunggal maupun dalam bentuk sediaan farmasi (Desai, Apratima and Nikalje, 2021). UPLC dipilih karena resolusinya yang tinggi, sensitivitas, dan waktu pengerjaan yang lebih cepat dibandingkan dengan metode HPLC konvensional. UPLC sendiri didasarkan oleh prinsip penggunaan fase diam yang terdiri dari partikel yang lebih kecil dari 2 μ m (kolom HPLC biasanya dikemas dengan partikel antara 3 dan 5 μ m).

Prinsip yang mendasari metode ini ditentukan oleh persamaan Van Deemter, suatu rumus empiris yang menggambarkan hubungan antara kecepatan linier (laju aliran) dan tinggi *head* (HETP atau efisiensi kolom) UPLC memperluas dan meningkatkan kemungkinan penerapan kromatografi (Gumułka *et al.*, 2022). Keuntungan utamanya adalah waktu analisis berkurang, yang secara langsung akan mempengaruhi jumlah pelarut yang digunakan, hingga akhirnya akan berdampak pada efisiensi biaya analisis. Di sisi lain, dengan menggunakan UPLC dapat mengurangi secara signifikan waktu yang diperlukan untuk mengoptimalkan suatu metode baru (Hsiao *et al.*, 2019), sehingga menjadikannya alternatif yang efektif.

Metode analisis penetapan kadar simvastatin yang dilakukan oleh Desai *et al* (2021) menggunakan UPLC memanfaatkan detector UV 238 nm dengan kolom Waters Acquity CSH C18 (1,7 μ m, 2,1mm \times 100mm) dan fase gerak berupa *buffer* (pH 4,5 TEA/OPA *buffer*:metanol 80;2) dan *organic modifier* (asetonitril 80;20) (Desai, Apratima and Nikalje, 2021). Hasil studi menunjukkan linieritas yang baik yaitu nilai mendekati 1, serta nilai akurasi dan presisi yang memenuhi kriteria. Pemenuhan parameter validasi metode analisis tersebut menjadikan UPLC sebagai pilihan yang tepat dalam kuantifikasi kadar simvastatin ketika dikehendaki suatu metode analisis yang cepat dan efisien.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka diperoleh kesimpulan bahwa simvastatin dapat dilakukan analisis dengan berbagai metode secara kromatografi, diantaranya *high-performance liquid chromatography* (HPLC), *reverse-phase hplc* (RP-HPLC), *hydrophilic interaction liquid chromatography* (HILIC), dan *ultra performance liquid chromatography* (UPLC). Masing-masing metode mampu memenuhi parameter validasi metode analisis seperti spesifisitas, akurasi, presisi, linearitas, *limit of detection* (LOD), *limit of quantitaion* (LOQ). Metode HPLC dan RP-HPLC menjadi pilihan utama karena efisiensi pemisahan yang tinggi dan kemampuannya untuk menganalisis senyawa dalam campuran kompleks, sementara UPLC unggul dalam sensitivitas deteksi dan kecepatan analisis. Di sisi lain, HILIC menawarkan keunggulan dalam analisis senyawa polar dengan memberikan waktu retensi yang lebih baik menjadikannya alternatif yang efektif untuk analisis tertentu. Pemilihan metode yang tepat dapat disesuaikan dengan karakteristik sampel dan tujuan analisis untuk mencapai hasil yang optimal berdasarkan regulasi yang berlaku.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajay A, Prasanth S. S., Sanooja P. k., Jisha U., K. T. Akshara, Riya Rajan, Sibina M. K. and Mohammed Farooq P. (2024) 'Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography (Hilic)', *Int. J. of Pharm. Sci*, 2, pp. 2816–2821. Available at: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13292739>.
- Alatas, F., Sujono, H. and Sucipto, W.A. (2019) 'Pengembangan Dan Validasi Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Kckt) Untuk Estimasi Kadar Simultan Antiemetik Piridoksin Hidroklorida Dan Piratiazin Teoklat Dalam Bentuk Sediaan Tablet', *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(2), p. 95. Available at: <https://doi.org/10.26874/kjif.v6i2.187>.
- Alhazmi, H.A., Alnami, A.M., Arishi, M.A.A., Alameer, R.K., Al Bratty, M., Ur Rehman, Z., Javed, S.A. and Arbab, I.A. (2017) 'A fast and validated reversed-phase HPLC method for simultaneous determination of simvastatin, atorvastatin, telmisartan and irbesartan in bulk drugs and tablet formulations', *Scientia Pharmaceutica*, 86(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/scipharm86010001>.
- Belal, F., Walsh, M., El-Enany, N. and 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*, 8(5), pp. 713–726. Available at: <https://doi.org/10.1080/22297928.2018.1515658>.
- Bkhaitan, M.M. (2017) 'Simultaneous determination of simvastatin with caffeine in bulk drug, formulation and their monitoring in mice plasma through HPLC-PDA technique', *Current Analytical Chemistry*, 13(6), pp. 449–455. Available at: <https://doi.org/10.2174/1573411013666170721112505>.
- Clementino, A. and Sonvico, F. (2018) 'Development and validation of a RP-HPLC method for the simultaneous detection and quantification of simvastatin's isoforms and coenzyme Q10 in lecithin/chitosan nanoparticles', *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 155, pp. 33–41. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.03.046>.
- Cristy, D.W.A., Harmastuti, N. and Mardiyono, M. (2024) 'Simvastatin dengan Senyawa Turunan B-Siklodextrin', *Journal of Telenursing (JOTING)*, 6(1), pp. 1259–1268. Available at: <https://doi.org/10.31539/joting.v6i1.9472>.
- Desai, M.M., Apratima, A. and Nikalje, G. (2021) *Quality-by-Design Based Development and Validation of Stability Indicating Method by UPLC Method for Impurities of Simvastatin from Drug and Pharmaceutical Dosage Form*, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Available at: www.ijpsonline.com.
- Dewani, A.P., Mohale, D.S., Hiware, S., Bakal, R.L., Chandewar, A. V and Farooqui, M.S. (2015) *Development And Validation Of Rp-Hplc Method For Simultaneous Estimation Of Niacin And Simvastatin In Tablet Dosage*, *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*.
- El-Zaher A.A, Elkady E.F, Elwy H.M and Saleh M.A.E.M (2019) 'A Versatile Liquid Chromatographic Method for the Simultaneous Determination of Metformin, Sitagliptin, Simvastatin, and Ezetimibe in Different Dosage Forms', *A Versatile Liquid Chromatographic Method for the Simultaneous Determination of*

- Metformin, Sitagliptin, Simvastatin, and Ezetimibe in Different Dosage Forms*, 101(2), pp. 401–409.
- Encarnação, T., Aguiar, A., Palito, C., Pais, A.A.C.C., Campos, M.G., Sobral, A.J.F.N. and Burrows, H.D. (2020) 'Development and validation of a RP-HPLC method for the simultaneous analysis of paracetamol, ibuprofen, olanzapine, and simvastatin during microalgae bioremediation', *MethodsX*, 7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.101083>.
- Fahad, A.M.M., Rasheed, A.S. and Ali, H.H. (2021) 'Separation and determination of simvastatin on ZIC-HILIC stationary phases by hydrophilic interaction chromatography in pharmaceutical material products', in *Materials Today: Proceedings*. Elsevier Ltd, pp. 2817–2821. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.09.535>.
- Fauziah, N.A.N., Husni, P. and Kurniati, B.D. (2023) 'Artikel Review: Pengembangan Dan Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Kckt) Untuk Penetapan Kadar Simvastatin Dalam Sediaan Tablet', *Farmaka*, 22.
- Gumułka, P., Żandarek, J., Dąbrowska, M. and Starek, M. (2022) 'UPLC Technique in Pharmacy—An Important Tool of the Modern Analyst', *Processes*. MDPI. Available at: <https://doi.org/10.3390/pr10122498>.
- Hsiao, C.-H., Zhao, J., Gao, S., Farhan, N., Wang, Y., Li, C. and Chow, D.S.-L. (2019) 'Development and validation of a rapid and sensitive UPLC–MS/MS assay for simultaneous quantification of paclitaxel and cyclopamine in mouse whole blood and tissue samples', *Biomedical Chromatography*, 33(9), p. e4518. Available at: <https://doi.org/10.1002/bmc.4518>.
- Kale, R., Shete, P., Doifode, D. and Chitlange, S. (2021) 'Analytical method development and validation for simultaneous determination of simvastatin and mupirocin using reverse-phase high-pressure liquid chromatographic method', *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(4), pp. 438–444. Available at: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.58897>.
- Kanwal, U., Mukhtar, S., Waheed, M., Mehreen, A., Abbas, N., Shamim, R., Hussain, K., Rasool, F., Hussain, A. and Bukhari, N.I. (2021) 'Fixed dose single tablet formulation with differential release of amlodipine besylate and simvastatin and its pharmacokinetic profile: Qbd and risk assessment approach', *Drug Design, Development and Therapy*, 15, pp. 2193–2210. Available at: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S240506>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) *Farmakope Indonesia Edisi Vi 2020 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Kumar Basniwal, P. and Jain, D. (2012) *Simvastatin: Review of Updates on Recent Trends in Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Drug-drug Interaction, Impurities and Analytical Methods, Current Pharmaceutical Analysis*.
- Marais, S., Du Preez, J.L., Du Plessis, L.H., Du Plessis, J. and Gerber, M. (2019) 'Determination of lovastatin, mevastatin, rosuvastatin and simvastatin with HPLC by means of gradient elution', *Pharmazie*, 74(11), pp. 658–660. Available at: <https://doi.org/10.1691/ph.2019.8192>.
- Nina Salamah and Guntarti, A. (2023) *Analisis Instrumen: Kromatografi dan Elektroforesis*. Edited by Nina

Salamah. UAD Press.

- Pugliano, A., Kuhn, B., Manevski, N., Wagner, B. and Wittwer, M.B. (2025) 'A novel application of hydrophilic interaction liquid chromatography for the identification of compounds with intramolecular hydrogen bonds', *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 252. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116499>.
- Qiao, L., Shi, X. and Xu, G. (2016) 'Recent advances in development and characterization of stationary phases for hydrophilic interaction chromatography', *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. Elsevier B.V., pp. 23–33. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.03.021>.