

SIMVASTATIN DENGAN SENYAWA TURUNAN B-SIKLODEXTRIN

Devina Wahyu Astaning Cristy¹, Nuraini Harmastuti², Mardiyono³
Universitas Setia Budi Surakarta^{1,2,3}
devinacristy1018@gmail.com¹

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kompleks inklusi yang terbentuk antara simvastatin dengan β -siklodekstrin beserta turunannya, untuk mengetahui tingkat kestabilan dan mengetahui tingkat kelarutan kompleks inklusi yang terbentuk antara simvastatin dengan β -siklodekstrin beserta turunannya (2-hidroksipropil- β -siklodekstrin dan 2,6-di-O-metil- β -siklodekstrin) dalam pelarut air. Metode yang digunakan deskriptif kualitatif dengan menggunakan metode penambatan molekul (*docking*), pemodelan dan penambatan model kompleks inklusi. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa kompleks inklusi simvastatin/HP- β -CD memiliki tingkat kelarutan dalam pelarut air yang lebih tinggi dibandingkan dengan kompleks inklusi simvastatin/ β -CD dan simvastatin/DM- β -CD, dengan nilai $\Delta G_{\text{solvasi}}$ sebesar -1032.34 kJ/mol. Simpulan, Simvastatin mampu terikat pada *cavity* atau rongga 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin, 2,6-di-O-metil- β -siklodekstrin, dan simvastatin/ β -siklodekstrin dengan urutan kekuatan ikatan sebagai berikut : simvastatin/2-hidroksipropil- β -siklodekstrin > simvastatin/2,6-di-O-metil- β -siklodekstrin > simvastatin/ β -siklodekstrin.

Kata Kunci: Docking, B-Siklodekstrin, Kompleks Inklusi, Simvastatin .

ABSTRACT

This study aims to determine the profile of the inclusion complex formed between simvastatin and β -cyclodextrin and its derivatives. To determine the level of stability and determine the solubility level of the inclusion complex formed between simvastatin and β -cyclodextrin and its derivatives (2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and 2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin) in water solvent. The method used is qualitative descriptive using the molecular docking method, modeling and anchoring the inclusion complex model. The research results show that the simvastatin/HP- β -CD inclusion complex has a higher level of solubility in water solvents compared to the simvastatin/ β -CD and simvastatin/DM- β -CD inclusion complexes, with a $\Delta G_{\text{solvation}}$ value of -1032.34 kJ/mol. Conclusion: Simvastatin is able to bind to the cavity of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, 2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin, and simvastatin/ β -cyclodextrin with the following order of bond strength: simvastatin/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin > simvastatin/2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin > simvastatin/ β -cyclodextrin.

Keywords: Inclusion Complex, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, B-Cyclodextrin, Simvastatin.

PENDAHULUAN

Simvastatin merupakan obat golongan statin dan termasuk obat BCS kelas II yang digunakan sebagai penurun kolesterol plasma (Mahboobian *et al.*, 2022). Simvastatin tersedia sebagai pro-obat dalam bentuk laktone tidak aktif yang farmakokinetiknya baru dimulai setelah obat terabsorpsi dalam saluran pencernaan dan dihidrolisis. Secara

enzimatis in vivo menjadi bentuk hidroksi yang aktif (Meola *et al.*, 2021). Simvastatin juga diketahui dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) (Moon *et al.*, 2017). Simvastatin merupakan obat yang berasosiasi dengan membran dan mengganggu kemampuan sitolisin yang bergantung pada kolesterol untuk mengikat kolesterol membran yang dapat memberikan efek pleiotropik statin. Statin umumnya diberikan kepada pasien secara oral, tetapi karena metabolisme first pass yang luas, pada obat simvastatin konvensional memiliki kelemahan bioavailabilitas oral obat simvastatin kurang dari 5% (Faris *et al.*, 2020) dan tingkat kelarutan simvastatin di dalam air masih sangat rendah, yaitu $3,33 \pm 0,07 \times 10^{-6}$ M (Bartkowiak *et al.*, 2021). Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut sebagai upaya peningkatan kelarutan serta laju disolusi obat simvastatin.

Beberapa strategi telah dikembangkan untuk memodifikasi obat sebagai upaya dalam peningkatan kelarutan obat, seperti dispersi padatan (Alshehri *et al.*, 2020), mikro emulsi (Yadav *et al.*, 2023), nanopartikel (Kumar, 2019), penggunaan surfaktan (Ramyasree *et al.*, 2020), maupun kompleksasi (Cid-Samamed *et al.*, 2022). Dari beberapa teknik tersebut, kompleksasi dinilai lebih efisien daripada teknik lain (Rudrangi *et al.*, 2015; Junior *et al.*, 2019). Salah satu tipe kompleksasi yang dapat diterapkan untuk obat simvastatin ialah dengan pembentukan kompleks inklusi antara simvastatin dengan siklodekstrin.

Siklodekstrin merupakan oligosakarida makro siklik yang mengandung enam unit (α -CD), tujuh unit (β -CD), maupun delapan unit (γ -CD) α -(1,4)-glukopiranosida yang diperoleh dari proses degradasi pati oleh enzim glukosiltransferase (Wüpper, Lüersen & Rimbach, 2021; Cid-Samamed *et al.*, 2022). Siklodekstrin memiliki struktur tiga dimensi yang berbentuk seperti torus dengan permukaan bagian dalam bersifat hidrofobik dan permukaan luar bersifat hidrofilik (Varan *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2021). Dari kedua bagian permukaan siklodekstrin tersebut, bagian dinding hidrofobik mampu berinteraksi dengan molekul lain yang bersifat lipofilik melalui ikatan hidrogen maupun interaksi dipol-dipol dan van der Waals, sehingga dapat terbentuk kompleks inklusi (Huang *et al.*, 2017a; Poulson *et al.*, 2022).

Kompleksasi siklodekstrin dengan obat-obatan lipofilik dengan tujuan meningkatkan kelarutan, laju disolusi, kestabilan, maupun bioavailabilitas obat telah dilakukan oleh beberapa peneliti terdahulu. Senyawa turunan siklodekstrin seperti hidroksipropil- β -siklodekstrin (HP- β -CD) dan dimetil- β -siklodekstrin (DM- β -CD) telah menjadi pusat perhatian peneliti dari berbagai negara karena memiliki kemampuan kompleksasi dan kelarutan dalam air yang lebih baik jika dibandingkan dengan β -siklodekstrin sendiri (Mady & Farghaly Aly, 2017; Conceição *et al.*, 2018; Khalid *et al.*, 2019). Penelitian yang telah dilakukan oleh Mady dan Farghaly Aly pada tahun 2017 mengindikasikan bahwa kompleksasi obat dengan DM- β -CD mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi obat dengan data energi ikat sebesar -6.3 kcal/mol, paling tinggi diantara kompleksasi obat dengan senyawa turunan β -siklodekstrin lainnya. Kuatnya ikatan kompleks obat / DM- β -CD diakibatkan oleh adanya gugus metil yang mampu meningkatkan hidrofobisitas kantong DM- β -CD, sehingga dapat terbentuk kompleks yang lebih stabil. Potensi kompleksasi DM- β -CD juga telah diteliti untuk membentuk kompleks inklusi dengan simvastatin. Kompleksasi tersebut mampu meningkatkan laju disolusi, kecepatan absorpsi, dan bioavailabilitas obat hingga 167.0 % (Gu *et al.*, 2018). Di samping itu, kompleksasi senyawa turunan siklodekstrin lainnya, HP- β -CD, juga mampu meningkatkan kelarutan serta laju disolusi simvastatin secara signifikan, aspek kebaruan dalam penelitian ini adalah mengetahui profil kompleks inklusi secara 3 dimensi dengan docking sehingga dapat diketahui kompleks inklusi antara simvastatin dengan β -siklodekstrin beserta turunannya mampu mengatasi tantangan yang terkait dengan rendahnya kelarutan simvastatin dalam air.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode penelitian deskriptif kualitatif untuk menguji potensi kompleks inklusi senyawa – senyawa turunan β -siklodekstrin dengan obat simvastatin secara *in silico* menggunakan program komputasi. Penelitian ini terdiri dari beberapa tahap, yakni preparasi struktur simvastatin dan β -siklodekstrin beserta senyawa turunannya (2-hidroksipropil- β -siklodekstrin dan 2,6-*di-O*-metil- β -siklodekstrin) (pembuatan dan optimasi geometri), validasi metode penambatan molekul (*docking*), pemodelan dan penambatan model kompleks inklusi, beberapa penelitian terdahulu seperti yang dilakukan oleh (Braga *et al.*, 2023) dengan judul Co-milling of β -cyclodextrin with Simvastatin: Solid State Studies and Dissolution Profile menunjukkan hasil dari penggilingan β -CD dan simvastatin secara bersamaan, mampu diperoleh sediaan simvastatin dengan profil disolusi yang lebih baik, sedangkan pada penelitian ini metode yang digunakan menggunakan docking dan mencari profil turunan β -CD terbaik.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah kekuatan ikatan, kestabilan, dan kelarutan dalam pelarut air kompleks inklusi simvastatin dengan β -siklodekstrin beserta senyawa turunannya (2-hidroksipropil- β -siklodekstrin dan 2,6-*di-O*-metil- β -siklodekstrin) secara *in silico*. Penelitian ini dilakukan di Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, pada bulan Agustus 2023 hingga November 2023.

Alat Penelitian & Analisis Data

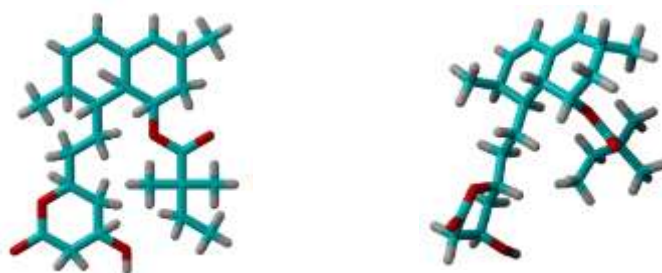
Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa *personal computer* dengan kapabilitas prosesor intel® Core™ i7-1165G7 CPU 4.7 GHz, 8 GB RAM, 512 GB SSD, 64 bit *operating system* dengan aplikasi perangkat lunak yang digunakan meliputi 1) Avogadro 1.2.0, *open source software* yang digunakan sebagai *editor* ataupun *visualizer* yang dalam penelitian ini diperlukan ketika akan melakukan pemodelan dan optimasi geometri senyawa-senyawa turunan β -cyclodextrin serta simvastatin, 2) YASARA (YASARA Bioscience GmbH) versi 21.6.17, *software* yang digunakan untuk *molecular docking* dan simulasi dinamika molekuler, serta 3) Gnuplot, sebuah program *command-line* dan GUI yang dapat menghasilkan plot fungsi, data, dan kecocokan data dalam tampilan dua maupun tiga dimensi.

Bahan Penelitian

Bahan – bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur β -siklodekstrin (C₄₂H₇₀O₃₅) yang diperoleh dari *database Automated Topology Builder (ATB) and Repository* (<https://www.atb.uq.edu.au>) dalam format MOL2 (.mol2), struktur 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin dan 2,6-*di-O*-metil- β -siklodekstrin yang dimodelkan menggunakan perangkat lunak Avogadro, serta struktur simvastatin yang diperoleh dari database PubChem (<https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dalam format Sybil Data Files (sdf).

HASIL PENELITIAN

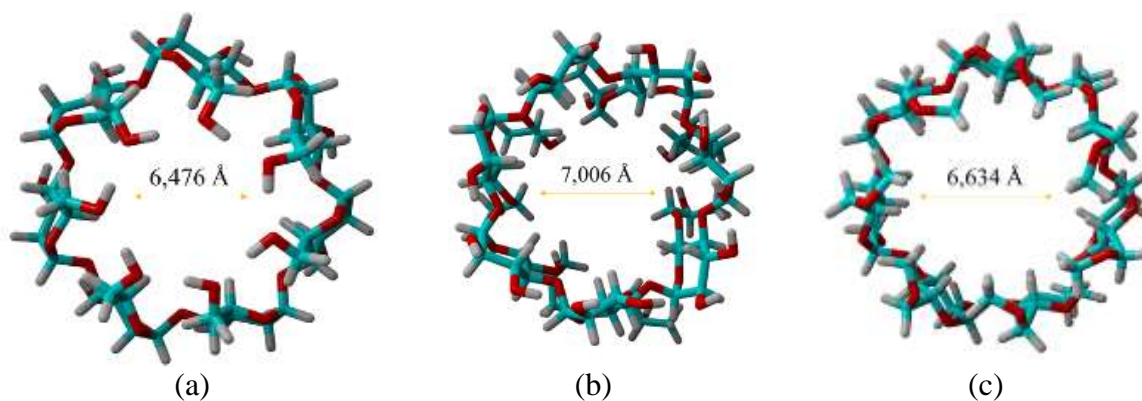
Berdasarkan pada Gambar 1, jelas bahwa langkah optimasi dalam struktur simvastatin menghasilkan konformasi yang lebih stabil dengan perubahan parameter panjang ikatan dan sudut ikatan. Panjang ikatan dan sudut dalam molekul simvastatin sebelum dan setelah langkah optimasi dapat dilihat di Lampiran 1 dan Lampiran 2.



Gambar 1.
Struktur Simvastatin a) Sebelum dan b) Setelah Optimasi

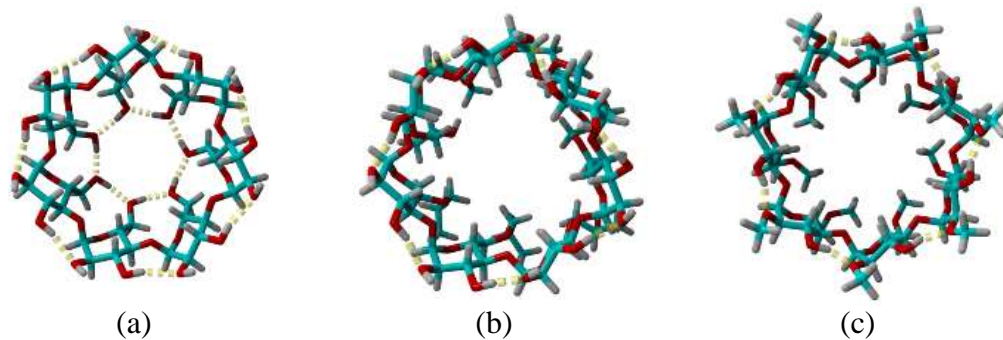
Setelah mendapatkan struktur simvastatin, persiapan struktur lainnya mencakup β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin. Struktur β -siklodextrin diperoleh dari basis data Automated Topology Builder (ATB) dan Repository (<https://www.atb.uq.edu.au>). Struktur dalam basis data ATB telah dioptimalkan dengan Metode Kuantum Mekanik (QM) dalam pelarut air pada tingkat B3LYP/6-31G* (≤ 50 atom) atau pada tingkat AM1 (PM3 atau HF/STo-3G) menggunakan GAMESS-US. Selanjutnya, struktur 2-hidroksipropil- β -siklodextrin dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin diperoleh dari modifikasi struktur induk β -siklodextrin. Ketiga struktur ini kemudian dioptimalkan menggunakan perangkat lunak YASARA versi 21.6.17, dengan hasil optimasi ditampilkan dalam Gambar 2a-c. Berdasarkan pada Gambar 2, diketahui bahwa struktur yang dioptimalkan dari β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin masing-masing memiliki diameter rongga sebesar 6.476 Å, 7.006 Å, dan 6.634 Å.

Diameter-diameter ini konsisten dengan temuan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa diameter rongga β -siklodextrin berkisar antara 6.000 Å hingga 7.800 Å. Di antara ketiga struktur β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin memiliki diameter rongga terbesar. Hal ini disebabkan oleh ukuran relatif lebih besar dari gugus hidroksipropil dibandingkan dengan atom hidrogen yang digantikan. Ukuran besar gugus hidroksipropil pada posisi O2 dari subunit glukosa dapat menyebabkan hambatan sterik, yang menghasilkan rongga yang lebih lebar dalam siklodextrin dibandingkan dengan molekul β -siklodextrin induk. Selain itu, gugus hidroksipropil juga dapat meningkatkan fleksibilitas siklodextrin, memungkinkan 2-hidroksipropil- β -siklodextrin untuk lebih baik menyesuaikan ukuran dan bentuk rongga untuk menginkapsulasi molekul tamu.



Gambar 2.
Struktur dan Diameter Rongga dari a) β -siklodextrin, b) 2-hidroksipropil- β -siklodextrin,

dan c) 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin



Gambar 3.

Visualisasi Ikatan Hidrogen pada a) β -siklodextrin, b) 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan c) 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin

Dari Gambar 3, ikatan hidrogen ditunjukkan oleh garis putus-putus berwarna kuning. Hasil ini menunjukkan bahwa β -siklodextrin menunjukkan ikatan hidrogen intramolekul yang kuat. Menurut penelitian sebelumnya, energi ikatan hidrogen dari β -siklodextrin dalam spesies $O6H \cdots O6$ adalah 6,7 – 8,3 kcal/mol, sementara $O3H \cdots O2$ dan $O2H \cdots O3$ adalah 3,3 – 5,5 kcal/mol dan 1,9 – 2,8 kcal/mol, secara berturut-turut (Deshmukh & Gadre, 2021). Kekuatan ikatan hidrogen dalam siklodextrin mengakibatkan kelarutan yang buruk dalam air. Selain itu, ikatan hidrogen yang kuat dapat mempengaruhi stabilitas molekuler. Siklodextrin menjadi kaku, memiliki ukuran rongga yang kecil, dan berinteraksi lebih sedikit dengan molekul lain. Kelemahan ini dapat dimodifikasi dengan mengganti gugus hidroksil primer atau sekunder dalam siklodextrin.

PEMBAHASAN

Hasil Docking Molekuler

Setelah persiapan dan optimasi struktur simvastatin, β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin, serta validasi metode, dilakukan docking molekuler. Tahap ini dilakukan menggunakan teknik docking buta, tanpa mempertimbangkan bagian tertentu dari matriks. Docking dilakukan dengan nilai grid default dalam perangkat lunak YASARA, berjarak 5 Å dari semua atom dan α , β , $\gamma = 90^\circ$. Dalam proses docking, perangkat lunak YASARA menghasilkan beberapa konformasi kompleks inklusi bersama dengan energi pengikatan. Dalam YASARA, energi pengikatan diperoleh dari persamaan empiris seperti yang terlihat dalam Persamaan 7 dari Bab III (Chen et al., 2015; Abdulhameed Odhar, Fadhil Hashim & Sami Humad, 2022).

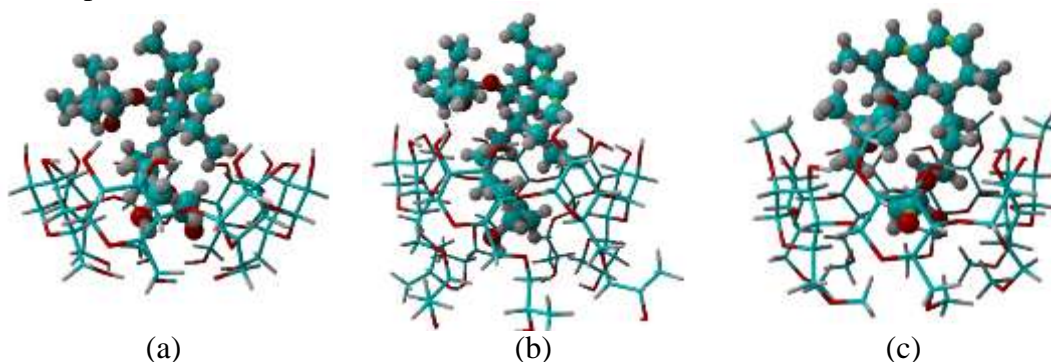
Energi pengikatan dalam perangkat lunak YASARA disajikan sebagai nilai positif. Energi pengikatan dengan nilai positif yang lebih tinggi menunjukkan afinitas yang lebih tinggi antara ligan dan reseptor, sesuai dengan penilaian YASARA. Dengan kata lain, semakin positif nilai energi pengikatan, semakin kuat dan stabil interaksi antara ligan dan reseptor (matriks) (Manual, t.t.; Ozvoldik, Stockner & Krieger, 2023). Hasil proses docking menunjukkan beberapa pose atau konformasi untuk setiap kompleks inklusi, yaitu 18 konformasi stabil dalam inklusi kompleks simvastatin/ β -siklodextrin, 16 konformasi dalam inklusi simvastatin/2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan 19 konformasi dalam inklusi simvastatin/2,6-di-O-metil- β -siklodextrin, yang dapat dilihat dalam Lampiran 3 dan 4. Di antara konformasi-konformasi ini, konformasi terbaik ditunjukkan oleh nilai energi pengikatan tertinggi yang ditemukan dalam peringkat pertama. Ringkasan nilai energi pengikatan tertinggi untuk setiap kompleks

dapat dilihat dalam Tabel 1.

Tabel 1.
Energi Pengikatan antara Simvastatin dan β -Siklodextrin serta Turunannya

Inclusion Complex	Binding Energy (kcal/mol)
Simvastatin / β -siklodekstrin	5,224
Simvastatin / 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin	6,085
Simvastatin / 2,6-di-O-metil- β -siklodekstrin	5,313

Dari data di atas, diketahui bahwa kompleks inklusi simvastatin dengan β -siklodextrin memiliki energi pengikatan terkecil, yaitu 5,224 kcal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi antara simvastatin dan β -siklodextrin kurang kuat dan stabil dibandingkan dengan dua kompleks lainnya. Di sisi lain, kompleks inklusi simvastatin dengan 2-hidroksipropil- β -siklodextrin dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin memiliki energi pengikatan yang lebih tinggi karena adanya modifikasi substituen. Kompleks inklusi simvastatin/2-hidroksipropil- β -siklodextrin memiliki energi pengikatan tertinggi sebesar 6,085 kcal/mol, menunjukkan bahwa kompleks inklusi ini memiliki ikatan yang paling kuat dan stabil dibandingkan dengan dua kompleks lainnya, sehingga meningkatkan potensi simvastatin untuk menghambat aktivitas 3-hidroksi-3-metilglutaryl koenzim A (HMG-CoA) reduktase. Visualisasi ketiga kompleks inklusi tersebut dapat dilihat dalam Gambar 3.



Gambar 4.

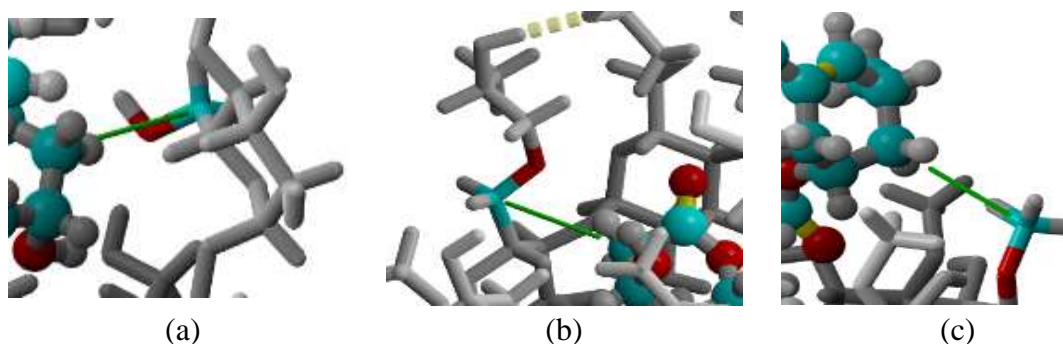
Sisi dari Kompleks Inklusi a) Simvastatin / β -siklodextrin, b) Simvastatin / 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan c) Simvastatin / 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin

Berdasarkan Gambar 4, dapat diamati bahwa simvastatin dapat masuk ke dalam rongga dari ketiga struktur β -siklodextrin. Dari ketiga gambar tersebut, struktur simvastatin yang mampu masuk ke dalam rongga β -siklodextrin dan 2-hidroksipropil- β -siklodextrin adalah struktur dengan cincin lakton. Hal ini cukup berbeda dengan kompleks inklusi yang terbentuk antara simvastatin dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin. Simvastatin berinteraksi dengan dinding rongga 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin melalui cincin lakton, dengan struktur simvastatin berputar, memungkinkan ekor ester untuk masuk ke dalam dinding rongga 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin.

Selanjutnya, untuk memahami interaksi yang terjadi dalam kompleks inklusi simvastatin dengan β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin, dilakukan analisis menggunakan perangkat lunak yang sama, YASARA, di bawah menu view > show interaction. Hasil analisis ini dapat dilihat dalam Gambar 8. Visualisasi hasil docking dalam Gambar 8 menunjukkan adanya interaksi hidrofobik yang terlibat dalam pembentukan kompleks inklusi antara simvastatin dan β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, serta 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin. Interaksi ini ditunjukkan oleh garis hijau. Hasil ini konsisten dengan literatur yang

menyatakan bahwa pembentukan kompleks inklusi dapat terjadi karena adanya interaksi hidrofobik antara dinding rongga siklodextrin dan molekul "tamu" (Cheirsilp & Rakmai, 2020).

Dalam Gambar 4.a, terdapat satu interaksi hidrofobik yang terjadi antara cincin lakton simvastatin dan sisi $\cdots\text{CH}_2\text{OH}$ dari β -siklodextrin. Hal yang sama terjadi dalam kompleks inklusi simvastatin dengan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin, di mana interaksi hidrofobik terbentuk antara cincin lakton simvastatin dan gugus metil pada sisi sekunder 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin. Berbeda dengan kedua kompleks inklusi tersebut, dua interaksi terbentuk dalam kompleks inklusi simvastatin dengan 2-hidroksipropil- β -siklodextrin (Gambar 4.b). Dari gambar tersebut, dapat dilihat bahwa interaksi hidrofobik terjadi antara cincin lakton simvastatin dan sisi $\cdots\text{CH}_2\text{OR}$.



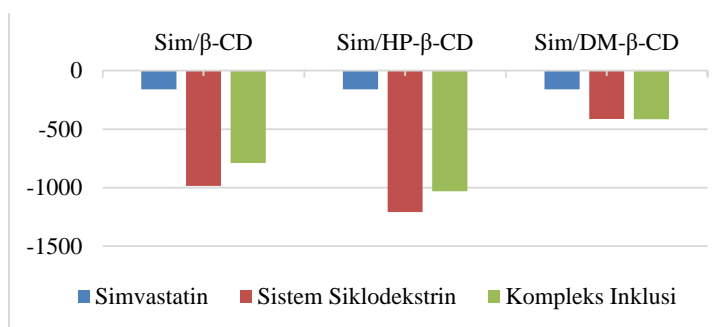
Gambar 5.

Interaksi dalam Kompleks Inklusi a) Simvastatin / β -siklodextrin, b) Simvastatin / 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan c) Simvastatin / 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin\

Selain interaksi hidrofobik, Gambar 5.b menunjukkan adanya pembentukan ikatan hidrogen antarmolekul (ditunjukkan oleh garis putus-putus berwarna kuning) yang terbentuk antara atom oksigen yang terletak pada ekor ester simvastatin dan atom hidrogen dari gugus hidroksil sekunder pada 2-hidroksipropil- β -siklodextrin. Adanya ikatan hidrogen mengkonfirmasi energi pengikatan tinggi yang diamati dalam kompleks inklusi simvastatin/2-hidroksipropil- β -siklodextrin, menunjukkan bahwa kompleks inklusi ini lebih stabil dibandingkan dengan kompleks inklusi simvastatin/ β -siklodextrin dan simvastatin/2,6-di-O-metil- β -siklodextrin.

Analisis Kelarutan Kompleks Inklusi

Data energi solvasi dapat menjadi indikator untuk memahami kelarutan kompleks inklusi. Kelarutan dipengaruhi oleh interaksi antara molekul solut dan pelarut dalam suatu larutan. Perbandingan energi solvasi untuk setiap spesies dalam studi ini dapat dilihat dalam Gambar 6.



Gambar 6.

ΔG Solvasi dari Simvastatin, Siklodextrin (β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin), dan Kompleks Inklusi (Sim/ β -CD, Sim/HP- β -CD, dan Sim/Dm- β -CD)

Berdasarkan Gambar 6, teramati bahwa ΔG Solvasi dari semua sistem bersifat negatif, menunjukkan perubahan energi bebas secara keseluruhan yang terkait dengan transfer solut dari lingkungan non-pelarut, seperti fase gas atau vakum, ke pelarut. Nilai ΔG Solvasi yang lebih negatif menunjukkan bahwa suatu molekul lebih mungkin larut atau stabil dalam suatu pelarut. Menurut perhitungan komputasi, ΔG Solvasi dari simvastatin adalah -161.016 kJ/mol, yang merupakan yang terendah dibandingkan dengan sistem lainnya. Hal ini mungkin disebabkan oleh sifat lipofilik (hidrofobik) dari simvastatin. Meskipun simvastatin memiliki gugus polar seperti hidroksil dan cincin lakton, juga memiliki gugus alkil dan dua karbon siklik yang berkontribusi pada sifat nonpolar. Kepolaran ini mengurangi afinitasnya terhadap molekul air, menghasilkan interaksi yang lemah antara simvastatin dan pelarut polar.

Sebaliknya, grafik pada Gambar 6 menunjukkan bahwa ΔG Solvasi dari ketiga sistem siklodextrin lebih tinggi. Siklodextrin memiliki permukaan luar yang hidrofilik karena adanya gugus hidroksil, yang membuatnya sangat hidrofilik. Di antara ketiga sistem siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin memiliki energi solvasi tertinggi, yaitu 1209.520 kJ/mol. Hal ini disebabkan oleh peningkatan hidrofilisitas yang disebabkan oleh modifikasi gugus hidroksipropil yang melekat pada unit glukosa. Gugus hidroksipropil dapat membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air, menghasilkan interaksi yang lebih kuat dan energi solvasi yang lebih tinggi. Sebaliknya, sistem 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin memiliki energi solvasi terendah, yaitu 414.096 kJ/mol.

Hal ini disebabkan oleh modifikasi tambahan gugus metil, yang meningkatkan hidrofobisitas 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin. Interaksi hidrofobik antara gugus metil dan air kurang menguntungkan, menghasilkan energi solvasi yang lebih rendah dibandingkan dengan sistem β -siklodextrin dan 2-hidroksipropil- β -siklodextrin. Sebuah observasi lain dari Gambar 9 adalah bahwa ΔG Solvasi dari semua kompleks inklusi simvastatin dengan β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin lebih negatif dibandingkan dengan simvastatin sendiri. Hal ini menunjukkan bahwa semua kompleks inklusi memiliki afinitas yang lebih kuat terhadap pelarut air karena sifat hidrofilik dari permukaan siklodextrin. Selain itu, kompleksasi menyebabkan pembentukan struktur yang lebih stabil dengan peningkatan interaksi dengan pelarut. Energi solvasi yang tinggi menunjukkan bahwa kompleks inklusi simvastatin dengan β -siklodextrin, 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, dan 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin memiliki kelarutan yang lebih tinggi dalam air daripada simvastatin sendiri, dengan kelarutan tertinggi dicapai ketika simvastatin kompleks dengan 2-hidroksipropil- β -siklodextrin dengan nilai ΔG Solvasi -1032.34 kJ/mol.

SIMPULAN

Simvastatin dapat berikatan dengan rongga 2-hidroksipropil- β -siklodextrin, 2,6-di-O-metil- β -siklodextrin, dan simvastatin/ β -siklodextrin secara berurutan berdasarkan kekuatan ikatan sebagai berikut: simvastatin/2-hidroksipropil- β -siklodextrin > simvastatin/2,6-di-O-metil- β -siklodextrin > simvastatin/ β -siklodextrin. Kompleks inklusi simvastatin dengan 2-hidroksipropil- β -siklodextrin memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan dua kompleks lainnya, dengan nilai ΔG Solvasi sebesar -1032,34 kJ/mol. Keterbatasan penelitian ada pada BCS kelas 2 obat simvastatin, karena sudah banyak beredar obat simvastatin konvensional.

SARAN

Guna mengetahui profil pelepasan obat simvastatin pada saluran pencernaan. Selain itu, penelitian lebih lanjut juga perlu dilakukan menggunakan metode perhitungan kimia kuantum dengan pendekatan *density functional theory* (DFT) untuk

mengonfirmasi hasil-hasil yang diperoleh pada penelitian ini. Meskipun DFT memiliki beban perhitungan komputasi yang mahal, DFT memiliki tingkat akurasi perhitungan yang sangat baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Alshehri, S., Imam, S. S., Hussain, A., Altamimi, M. A., Alruwaili, N. K., Alotaibi, F., ... & Shakeel, F. (2020). Retracted Article: Potential of Solid Dispersions to Enhance Solubility, Bioavailability, and Therapeutic Efficacy of Poorly Water-Soluble Drugs: Newer Formulation Techniques, Current Marketed Scenario and Patents. *Drug delivery*, 27(1), 1625-1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638>.
- Bartkowiak, A., Matyszevska, D., Krzak, A., Zaborowska, M., Broniatowski, M., & Bilewicz, R. (2021). Incorporation of Simvastatin Into Lipid Membranes: Why Deliver A Statin in form of Inclusion Complex with Hydrophilic Cyclodextrin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 204, 111784. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111784>.
- Chen, S. L., & Chen, K. L. (2023). The Mediating Impact of Innovation Types in the Relationship between Innovation Use Theory and Market Performance. *Stats*, 7(1), 1-22. <https://doi.org/10.3390/stats7010001>
- Cid-Samamed, A., Rakmai, J., Mejuto, J. C., Simal-Gandara, J., & Astray, G. (2022). Cyclodextrins Inclusion Complex: Preparation Methods, Analytical Techniques and Food Industry Applications. *Food Chemistry*, 384, 132467. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132467>.
- Faris, T. M., Harisa, G. I., Alanazi, F. K., Samy, A. M., & Nasr, F. A. (2020). Developed Simvastatin Chitosan Nanoparticles Co-Crosslinked With Tripolyphosphate and Chondroitin Sulfate for ASGPR-Mediated Targeted HCC Delivery with Enhanced Oral Bioavailability. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(12), 1851-1867. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.11.012>.
- Gu, F., Ning, J., Fan, H., Wu, C., & Wang, Y. (2018). Preparation and Characterization of Simvastatin/Dm β cd Complex and Its Pharmacokinetics in Rats. *Acta pharmaceutica*, 68(2), 145-157. <https://doi.org/10.2478/acph-2018-0016>.
- Huang, Y., Quan, P., Wang, Y., Zhang, D., Zhang, M., Li, R., & Jiang, N. (2017). Host-Guest Interaction of B-Cyclodextrin with Isomeric Ursolic Acid and Oleanolic Acid: Physicochemical Characterization and Molecular Modeling Study. *Journal of biomedical research*, 31(5), 395.. <https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160073>.
- Kaliyadan, F., & Kulkarni, V. (2019). Types of Variables, Descriptive Statistics, and Sample Size. *Indian dermatology online journal*, 10(1), 82-86. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_468_18.
- Kumar, R. (2019). Nanotechnology Based Approaches to Enhance Aqueous Solubility And Bioavailability of Griseofulvin: A Literature Survey. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 101221. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101221>
- Lipovetsky, S. (2023). Equation of Finite Change and Structural Analysis of Mean Value. *Axioms*, 12(10), 962. <https://doi.org/10.3390/axioms12100962>
- Mady, F. M., & Farghaly Aly, U. (2017). Experimental, Molecular Docking Investigations and Bioavailability Study on the Inclusion Complexes of Finasteride and Cyclodextrins. *Drug design, development and therapy*, 1681-1692.. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S135084>.
- Mahboobian, M. M., Dadashzadeh, S., Rezaei, M., Mohammadi, M., & Bolourchian, N. (2022). Simvastatin in Ternary Solid Dispersion Formulations: Improved in Vitro Dissolution and Anti-Hyperlipidemia Efficiency. *Journal of Drug Delivery*

- Science and Technology*, 74, 103571..
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103571>.
- Marrink, S. J. (2018). Computational Modeling of Realistic Cell Membranes. *Biophysical Journal*, 114(3), 367a.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00460>.
- Meola, T. R., Abuhelwa, A. Y., Joyce, P., Clifton, P., & Prestidge, C. A. (2021). A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of A Novel Simvastatin Silica-Lipid Hybrid Formulation in Healthy Male Participants. *Drug delivery and translational research*, 11, 1261-1272. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00853-x>.
- Moon, S. J., Lee, S., Jang, K., Yu, K. S., Yim, S. V., & Kim, B. H. (2017). Comparative Pharmacokinetic and Tolerability Evaluation of Two Simvastatin 20 Mg Formulations in Healthy Korean Male Volunteers. *Translational and Clinical Pharmacology*, 25(1), 10. <https://doi.org/10.12793/tcp.2017.25.1.10>.
- Nurhidayah, E. S., Ivansyah, A. L., Martoprawiro, M. A., & Zulfikar, M. A. (2018, May). A Molecular Docking Study to Predict Enantioseparation of Some Chiral Carboxylic Acid Derivatives by Methyl-B-Cyclodextrin. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1013, No. 1, p. 012203). IOP Publishing. Available: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:104231823>.
- Ramyasree, J., Hindustan, A. A., Chinthaguinjala, H., Reshma, T. C., Venkata, H. V. Y., & Bharath, K. (2020). Solubility Enhancement of Drugs with Aid of Surfactants: Research Done Since Last Two Decades. *Int J Pharma Bio Sci*, 10(5), 11-16. <https://doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2020.10.5.p11-16>.
- Rudrangi, S. R. S., Bhomia, R., Trivedi, V., Vine, G. J., Mitchell, J. C., Alexander, B. D., & Wicks, S. R. (2015). Influence of the Preparation Method on the Physicochemical Properties of Indomethacin and Methyl-B-Cyclodextrin Complexes. *International journal of pharmaceuticals*, 479(2), 381-390. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.010>.
- Varan, G., Varan, C., Erdoğan, N., Hincal, A. A., & Bilensoy, E. (2017). Amphiphilic Cyclodextrin Nanoparticles. *International journal of pharmaceuticals*, 531(2), 457-469. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.010>.
- Wüpper, S., Lüersen, K., & Rimbach, G. (2021). Cyclodextrins, Natural Compounds, and Plant Bioactives—A Nutritional Perspective. *Biomolecules*, 11(3), 401. <https://doi.org/10.3390/biom11030401>.
- Yadav, K. S., Soni, G., Choudhary, D., Khanduri, A., Bhandari, A., & Joshi, G. (2023). Microemulsions for Enhancing Drug Delivery of Hydrophilic Drugs: Exploring Various Routes of Administration. *Medicine in Drug Discovery*, 100162. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medidd.2023.100162>.