



PENINGKATAN KELARUTAN SIMVASTATIN MELALUI PENAMBAHAN BAHAN PENGOMPLEKS SULFANILAMID

Arlan K Imran*¹, Prisca Safriani Wicita¹, Zulfiayu Sapiun¹

Prodi D3 Farmasi Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Gorontalo

*Email : arlan_imran@poltekkesgorontalo.ac.id

Detail Artikel

Diterima : 23 April 2023
Direvisi : 25 April 2023
Diterbitkan : 25 April 2023

Kata Kunci

Simvastatin
Sulfanilamid
Reaksi Kompleksasi
Kelarutan

Penulis Korespondensi

Name : Arlan K Imran
Affiliation : Poltekkes Kemenkes
Gorontalo
E-mail : fitrimairizki@eng.uir.ac.id

ABSTRACT

Simvastatin is a drug used to lower cholesterol levels in the blood. The mechanism of action of simvastatin is by inhibiting the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, which competitively inhibits the cholesterol biosynthesis process in the body. Simvastatin is included in the class II BCS (Biopharmaceutics Classification System) drug, which has low water solubility and high permeability. The low solubility of simvastatin in water will affect its bioavailability in the body, which result in a therapeutic effect that is not achieved. Drug complexation is a method used to determine the solubility of a compound by adding a complexing agent. Complexing materials that are often used in other research are materials that do not have therapeutic activity such as cyclodextrin, but in this study used complexing material from anti-microbial drug class by

utilizing the reaction of glucuronide formation in the glucuronic acid structure of sulfanilamide. This research is a quantitative research with a laboratory experimental trial method which aims to see the effect of adding sulfanilamide complexing agents at various concentrations (25 ppm, 50 ppm, 75 ppm, and 100 ppm) on the solubility level of simvastatin using the acid-base titration method. The dissolved simvastatin concentration values for F1, F2, F3, F4, and F5 were 0.261 ± 0.087 , respectively; 0.348 ± 0.151 ; 0.416 ± 0.195 ; 0.444 ± 0.163 ; 0.539 ± 0.118 . The results obtained showed that the higher concentration of the sulfanilamide complexing agent added, the greater solubility of simvastatin.

ABSTRAK

Simvastatin merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Mekanisme kerja simvastatin yaitu dengan menghambat enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reduktase, yang secara kompetitif akan menghambat proses biosintesis kolesterol di dalam tubuh. Simvastatin termasuk kedalam kelompok obat BCS (Biopharmaceutics Classification System) kelas II, yaitu memiliki kelarutan yang rendah dalam air, dan permeabilitasnya yang tinggi. Kelarutan simvastatin yang rendah dalam air akan mempengaruhi bioavailabilitasnya dalam tubuh, yang berimbas pada efektivitas yang tidak tercapai. Kompleksasi obat adalah suatu metode yang digunakan untuk menetapkan kelarutan suatu senyawa dengan penambahan zat pengompleks. Bahan pengompleks yang sering digunakan dalam penelitian lain yakni bahan yang tidak memiliki aktifitas terapeutik seperti siklodekstrin, namun pada penelitian ini digunakan bahan pengompleks dari golongan obat anti mikroba dengan memanfaatkan reaksi pembentukan Glukoronida pada struktur Asam Glukoronat pada Sulfanilamid. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan metodetriial eksperimen laboratorium yang bertujuan untuk melihat pengaruh penambahan bahan pengompleks sulfanilamide pada berbagai konsentrasi (25 ppm, 50 ppm, 75 ppm, dan 100 ppm) terhadap tingkat kelarutan simvastatin menggunakan metode titrasi asam basa. Nilai konsentrasi simvastatin terlarut untuk F1, F2, F3, F4, dan F5 masing-masing adalah 0.261 ± 0.087 ; 0.348 ± 0.15 ; 0.416 ± 0.195 ; 0.444 ± 0.163 ; 0.539 ± 0.118 . Hasil yang diperoleh menunjukkan semakin tinggi konsentrasi bahan pengompleks sulfanilamide ditambahkan semakin meningkat kelarutan simvastatin.

PENDAHULUAN

Dalam industri farmasi, sifat biofarmasetikal seperti disolusi dan kelarutan yang buruk dari suatu zat aktif merupakan masalah utama (Hairunnisa, Sopyan and Gozali, 2019). Kelarutan obat yang rendah dalam air merupakan faktor penting yang mempengaruhi bioavailabilitas obat (Apsari and Chaerunisa, 2020). Obat-obat yang memiliki kelarutan yang kecil dalam air (*poorlysoluble drugs*) sering kali menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah sehingga kecepatan pelarutan merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat dalam tubuh (Sopyan *et al.*, 2019b). Efek terapi dari obat tergantung pada bioavailabilitas dan kelarutan obat khususnya pada formulasi per oral. Telah berkali-kali ini menjadi tantangan untuk formulasi obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Ikram and Kumar, 2020). Salah satu zat aktif yang diketahui memiliki kelarutan yang rendah adalah simvastatin (Reddy *et al.*, 2017)

Simvastatin merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Mekanisme kerja simvastatin yaitu dengan menghambat enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reduktase yang secara kompetitif akan menghambat

proses biosintesis kolesterol di dalam tubuh, sehingga akan merubah asetil-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan precursor kolesterol (Agung, 2021;Gustaman *et al.*, 2019).

Simvastatin memiliki kelarutan yang rendah dalam air, dan permeabilitasnya yang tinggi (Gozali, Rusdiana and Gustaman, 2019). Berat molekul simvastatin adalah 418,56 dan merupakan bahan yang praktis tidak larut dalam air (30 µg / mL), dan 0,1 M HCl (60 ug / mL) (Murphy *et al.*, 2020). Berdasarkan kelompok obat BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) simvastatin tergolong dalam BCS kelas II yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan permeabilitas yang tinggi (Sopyan *et al.*, 2019b). Kelarutan yang rendah ini akan mempengaruhi bioavailabilitas obat dan kemampuannya menembus membrane saluran pencernaan serta mempengaruhi jumlah kadar obat didalam plasma (Bhalani *et al.*, 2022).

Khusus untuk obat yang termasuk Biopharmaceutics Classification System (BCS) kelas II (kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi), bioavailabilitas dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kelarutan dan tingkat disolusi obat dalam cairan gastrointestinal. Pembatas untuk obat golongan BCS kelas II adalah pelepasan obat dari bentuk sediaan dan kelarutannya pada cairan lambung, sehingga meningkatkan kelarutan zat akan meningkatkan bioavailabilitas obat BCS kelas II (Bhalani *et al.*, 2022; Dara and Husni, 2017).

Meningkatkan kelarutan suatu bahan obat dapat dilakukan dengan beberapa cara / metode yakni dapat dengan satu metode atau kombinasi metode (metode fisika ,kimia ataupun teknik lain) untuk mencapai formulasi yang lebih baik.antara lain pendekatan pro-drug (*Pro-drug approach*), sintesis bentuk garam, pengecilan ukuran partikel, pembentukan kompleks, perubahan bentuk fisik, dispersi padat, pengeringan semprot, dan *hot-melt extrusion* (Dara and Husni, 2017;Sopyan *et al.*, 2019). Kompleksasi obat adalah suatu metode yang digunakan untuk menetapkan kelarutan suatu senyawa dengan penambahan zat pengompleks. Dalam bidang farmasi, prinsip kompleks ini digunakan untuk menambah kelarutan suatu senyawa obat. Sehingga berdasarkan hal ini akan dilakukan suatu percobaan untuk menganalisis pengaruh penambahan senyawa kompleks sulfanilamide dengan konsentrasi yang berbeda-beda didasarkan pada kompleks yang terjadi antara simvastain dengan sulfonamide yang diukur dengan menggunakan titrasi asam-basa.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian kuantitatif dengan trial eksperimen laboratorium. Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Kimia Politeknik Kesehatan Kemenkes Gorontalo.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Alat Pengaduk “BUCHI”, Beker gelas “BUCHI”, Botol semprot, labu ukur “BUCHI”, rak tabung, sendok tanduk, tabung

reaksi "BUCHI", timbangan "TORA", buret "BUCHI", statif "BUCHI", klem, neraca analitik "SCHOLAB", alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Alkohol 70 % (Grade Tekhnis) "Chemmix", Alkohol 96% (Grade Tekhnis) "Chemmix", aquadest (Grade Laboratorium) "Lab Kimia Poltekkes Kemenkes Gorontalo", Aluminium foil, sulfanilamida (Grade PA) "Intraco", simvastatin (Grade PA) "Intraco", Kertas Timbang, NaOH (Grade Tekhnis) "Chemmix", Asam Oksalat (Grade Tekhnis) "Chemmix", phenophthalein (Grade Tekhnis) "Chemmix" dan Tissue.

Prosedur Kerja

Pembuatan Larutan Baku Primer NaOH 0,001 N sebanyak 1000 mL

Ditimbang NaOH sebanyak 0,04 gram, dilarutkan NaOH ke dalam 250 mL aquadest dan diaduk hingga homogen kemudian dicukupkan volumenya menjadi 1000 mL dengan aquadest.

Pembuatan Larutan Baku Sekunder Asam Oksalat 0,01 N sebanyak 1000 mL

Ditimbang Asam Oksalat sebanyak 0,450 gram, dilarutkan Asam Oksalat ke dalam 250 mL aquadest dan diaduk hingga homogen kemudian dicukupkan volumenya menjadi 1000 mL dengan aquadest.

Pembuatan indikator Phenophthalein 1%

Ditimbang phenophthalein sebanyak 1 g, dilarutkan pheophthalein 1 g kedalam 25 mL etanol 96 %, dicukupkan dengan aquadest hingga 100 mL diaduk hingga homogen dan dimasukkan dalam wadah berwarna coklat terlindung dari cahaya.

Pembakuan Larutan Baku Primer NaOH Menggunakan Larutan Baku Sekunder Asam Oksalat

Dimasukkan Larutan sekunder Asam oksalat 0,01 N sebanyak 50 mL ke dalam buret. Dimasukkan 10 mL NaOH 0,001 N (larutan baku primer) ke dalam erlemeyer untuk keperluan pembakuan. Ditambahkan 2 tetes larutan indikator PP 1 % ke dalam erlemeyer yang berisi larutan NaOH 0,001 N. Dilakukan titrasi hingga menunjukkan perubahan warna yang menandakan titik akhir titrasi.

Penetapan Akurasi Metode (Persen Recovery)

Kadar Asam oksalat masing-masing dibuat 50 ppm sebanyak 10 mL (0,5 mg) dilakukan sebanyak 6 kali pengulangan,. Kemudian ditetapkan kadarnya menggunakan NaOH 0,001 N sampai diperoleh data dalam satuan miligram. Selanjutnya data yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan :

$$\text{Recovery} = \frac{\text{Kadar Hitung}}{\text{Kadar yang diketahui}} \times 100 \%$$

Pembuatan Larutan Uji dan Larutan Pengompleks

Dibuat larutan induk simvastatin 1000 ppm dengan cara dilarutkan 25 mg simvastatin murni dalam 25 mL aquadest. Selanjutnya dibuat simvastatin 50 ppm dengan cara diambil larutan simvastatin sebanyak 0,5 mL dicukupkan hingga 10 mL (dibuat untuk 5 formula masing-masing replikasi 3 kali).

Dibuat larutan induk pengompleks sulfanilamide 1000 ppm dengan cara dilarutkan 25 mg sulfanilamide dalam 25 mL aquadest. Selanjutnya dibuat larutan pengompleks Sulfanilamide dengan konsentrasi 25 ppm, 50 ppm, 75 ppm, dan 100 ppm. Dibuat dengan cara diambil masing-masing 0,25 mL, 0,5 mL, 0,75 mL, dan 1 mL dari larutan induk pengompleks sulfanilamide 1000 ppm dan masing-masing dicukupkan dengan aquadest hingga 10 mL.

Penyiapan sampel uji dapat dilihat pada Tabel 1 berikut :

Tabel 1. Larutan Sampel Uji

Formula	Perbandingan Simvastatin : Pengompleks Sulfanilamide	
	Simvastatin (ppm)	Sulfanilamide (ppm)
F1	50	-
F2	50	25
F3	50	50
F4	50	75
F5	50	100

Pengujian Pengaruh Penambahan Zat Pengompleks Sulfanilamida terhadap kelarutan simvastatin.

Larutan sampel Uji(F1-F5) kemudian diukur kadarnya menggunakan metode titrasi dengan larutan baku NaOH 0,001 N dengan penambahan indikator PP 1 % 2-3 tetes ke dalam sampel.

Analisis Data

Data dianalisis berdasarkan tingkat kelarutan simvastatin berdasarkan konsentrasi penambahan bahan pengompleks sulfonilamid. Data yang diperoleh yaitu konsentrasi simvastatin yang terlarut berdasarkan hasil titrasi dianalisis dengan metode *one way ANOVA (Analysis of Variance)* menggunakan SPSS, untuk data yang terdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan uji post hoc LSD dan data yang terdistribusi normal dan heterogen dilanjutkan dengan uji post hoc, uji Games-Howell.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peningkatan kelarutan obat adalah salah satu aspek yang paling penting dalam proses pengembangan obat, terutama untuk aplikasi sistem penghantaran obat (Rosyida *et al.*, 2019). Diantara berbagai golongan statin yang tersedia, simvastatin (SMV) adalah zat yang dapat menurunkan kolesterol yang paling umum digunakan (diresepkan dan dipelajari oleh praktisi medis serta peneliti) (Mahwal and Untari, 2022;Pratiwi, YY and MA, 2022). Simvastatin memiliki ketersediaan hayati yang sangat rendah dimana dilaporkan bahwa 5% dari dosis simvastatin yang mencapai konsentrasi plasma sirkulasi sistemik (Dian Sarah Mutiara and Diana Sunardi, 2021; Pratiwi, YY and MA, 2022)

Simvastatin memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga membatasi dispersi obat hidrofobik ini dalam saluran pencernaan. Diketahui kelarutan simvastatin dalam air adalah $7,25 \times 10^{-3}$ mg/mL, praktis tidak larut dalam air (30 μ g / mL), dan HCl 0,1 M (60 μ g/mL) (Abraham Simatupang, 2020; Rosyida *et al.*, 2019). Struktur kimia simvastatin dengan gugus naftalena, dua karbon siklik, dan lakton siklik menyebabkan simvastatin memiliki sifat nonpolar. Oleh karena itu, obat tersebut memiliki kelarutan yang rendah dalam pelarut polar, seperti air, meskipun memiliki sifat aktif gugus hidroksil yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air(Apsari and Chaerunisa, 2020;Rosyida *et al.*, 2019). Berdasarkan hal ini, perlu untuk memperhatikan kelarutan dari simvastatin.

Peningkatan kelarutan simvastatin ini ditujukan untuk meningkatkan efektivitas dan ketersediaan hayati obat (Sopyan *et al.*, 2019). Banyak metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dari obat-obat yang memiliki kelarutan rendah (Alkautsar *et al.*, 2022). Namun, banyak dari metode ini yang memiliki batasan misalnya terbentuknya aglomerat partikel dan serbuk micronized yang energi permukaannya tinggi sehingga memiliki aliran yang buruk. Kompleksasi dengan siklodekstrin menunjukkan daya muatan obat yang rendah. Dispersi padat melibatkan penggunaan jumlah polimer yang banyak dan prosedur yang rumit. Namun sudah terdapat beberapa polimer yang dapat meningkatkan kelarutan simvastatin dengan adanya kompleksasi. Beberapa diantaranya adalah -

siklodekstrin, arosil 200, PVP K30 dan bahan *self-microemulsify* (Alkautsar et al., 2022). Sehingga dalam penelitian, peneliti mencoba untuk membuktikan teori peningkatan kelarutan dengan penambahan senyawa pengompleks yaitu sulfanilamide.

Pembakuan Larutan Baku Primer

Pembakuan Larutan Baku NaOH 0,001 N dengan Asam Oksalat 0.01 N

Data Pembakuan larutan baku primer NaOH sangat berpengaruh pada penetapan kadar senyawa aktif simvastatin. Data ini akan berpengaruh pada ketepatan (akurasi) hasil penetapan kadar dari simvastatin. Adapun data hasil pembakuan NaOH dengan asam oksalat seperti ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Pembakuan Larutan Baku Primer NaOH 0,001 N dengan Asam Oksalat

Konsentrasi NaOH dibuat (N)	Volume NaOH (mL)	Konsentrasi Asam Oksalat (N)	Replikasi	Volume Asam Oksalat (mL)	Konsentrasi NaOH Hasil Pembakuan (N)	Rata-rata
0.001	25	0.01	1	2.5	0.00100	0.0010 ±0.000
			2	2.7	0.00108	
			3	2.4	0.00096	
			4	2.9	0.00116	
			5	3	0.00120	
			6	2.3	0.00092	

Simvastatin memiliki sifat asam, sehingga untuk menentukan konsentrasi dari simvastatin dalam suatu larutan dapat dilakukan dengan metode titrasi asam basa . Titrasi asam basa merupakan salah satu metode analisis kuantitatif untuk menentukan konsentrasi dari suatu zat yang ada dalam larutan. Keberhasilan dalam titrasi asam-basa sangat ditentukan oleh kinerja indikator yang mampu menunjukkan titik akhir dari titrasi. Indikator merupakan suatu zat yang ditambahkan ke dalam larutan sampel sebagai penanda yang menunjukkan telah terjadinya titik akhir titrasi pada analisis volumetrik. Suatu zat dapat dikatakan sebagai indikator titrasi asam basa jika dapat memberikan perubahan warna sampel seiring dengan

terjadinya perubahan konsentrasi ion hidrogen atau perubahan pH (Agustina *et al.*, 2022; Febriana, 2021). Sebelum melakukan titrasi untuk menentukan kelarutan dari simvastatin, larutan titran (larutan primer) harus dibakukan terlebih dahulu, karena konsentrasi titran (NaOH) harus diketahui karena larutan ini dijadikan sebagai larutan standar (Simanjuntak, 2018; Fitria Fitria, Mimin Septian and Irhamni Nuhardin, 2021). Hasil yang diperoleh dari pembakuan dari Larutan Baku primer NaOH 0,001 N dengan asam oksalat dengan replikasi 6 kali yaitu terkonfirmasi dengan nilai rata-rata 0,001 N. Sehingga dapat disimpulkan bahwa NaOH yang akan digunakan sebagai titran sudah dibakukan dan akan menghasilkan data akurat pada penetapan kadar dari simvastatin.

Uji Ketepatan Metode Akurasi (Persen Recovery)

Dalam melakukan suatu uji analisis, perlu untuk menilai bahwa metode uji yang digunakan sudah sesuai dan memenuhi syarat penggunaannya. Sehingga perlu untuk melakukan validasi metode analisis. Validasi metoda analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya. Salah satu parameter analisis yang harus dipertimbangkan dalam validasi metode adalah persen *recovery* (Pangalo *et al.*, 2022)

Uji akurasi melalui uji *% recovery* dimaksudkan untuk mengamati keakuratan metode yang digunakan, apakah metode penetapan kadar yang dipakai dapat menggambarkan jumlah sebenarnya kadar bahan aktif Simvastatin, pengujian persen *recovery* menggunakan asam oksalat yang telah ditentukan terlebih dahulu kadarnya dan selanjutnya dibakukan dengan larutan baku NaOH, kadar dalam mg dan *%recovery* masing-masing seperti ditunjukkan pada Tabel 3 dan Tabel 4 :

Tabel 3. Kadar dalam mg

Kadar Asam Oksalat (mg)	Volume Asam Oksalat (mL)	Replikasi	Volume NaOH (mL)	Kadar Asam Oksalat (N)	Kadar Asam Oksalat (mg)	Rata-rata (mg)
0,5	10	1	10,35	0,00103	0,466	0.504 ±0.037
		2	11,30	0,00113	0,508	
		3	12,20	0,00122	0,549	
		4	10,20	0,00102	0,459	
		5	12,15	0,00121	0,545	
		6	11,15	0,00111	0,499	

Tabel4. Nilai Persentase Perolehan Kembali (*Recovery*)

	Replikasi 1 (%)	Replikasi 2 (%)	Replikasi 3 (%)	Replikasi 4 (%)	Replikasi 5 (%)	Replikasi 6 (%)
Kadar Asam Oksalat 50 PPM	93,20	101,60	109,80	91,80	109,00	99,80

Data pada tabel menunjukkan bahwa kadar asam oksalat yang dibuat berdasarkan validasi metode dengan replikasi 6 kali terkonfirmasi dengan rata-rata nilai 0,504 mg. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan kadar asam oksalat yang ditimbang sebelumnya yakni 0,5 mg. Sehingga dapat disimpulkan bahwa metode uji analisis dengan titrasi ini memiliki tingkat kecermatan yang baik, dimana Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan (Pangalo *et al.*, 2022). Hasil ini didukung juga dengan hasil nilai persentase *recovery* pada 6 kali replikasi (Tabel 4) dengan rata-rata 100,86%. Rentang kesalahan yang diijinkan pada setiap konsentrasi analit pada matriks untuk konsentrasi 0,01% adalah 90-107% (Sapiun *et al.*, 2020).

Penetapan Kadar Simvastatin Kompleks Sulfanilamid dengan Larutan Baku Primer NaOH 0.001 N Hasil Pembakuan.**Tabel 5.** Penetapan Kadar Simvastatin dengan Larutan Baku NaOH 0.001 N

Formula	Volume Sampel (mL)	Replikasi	Volume NaOH (mL)	Kadar Simvastatin (N)	Kadar Simvastatin Hasil Hitung (mg)	Rata-rata
F1 (50:0)		1	23,30	0,00233	0,256	0.261 ±0.087
		2	16,00	0,00160	0,176	
		3	31,80	0,00318	0,350	
F2 (50:25)		1	19,60	0,00196	0,216	0.348 ±0.151*
		2	28,70	0,00287	0,316	
		3	46,60	0,00466	0,513	
F3 (50:50)	10	1	28,10	0,00281	0,309	0.416 ±0.195**
		2	58,30	0,00583	0,642	
		3	27,10	0,00271	0,298	
F4 (50:75)		1	47,90	0,00479	0,527	0.444 ±0.163***
		2	50,00	0,00500	0,550	
		3	23,30	0,00233	0,256	
F5 (50:100)		1	54,50	0,00545	0,600	0.539 ±0.118 ****
		2	43,90	0,00439	0,483	
		3	48,60	0,00486	0,535	

Ket : Tanda bintang berbeda signifikan terhadap F1

Dalam penelitian ini simvastatin ditingkatkan kelarutannya dengan menggunakan sulfanilamid. Sulfanilamid merupakan obat antimikro baturunan para-amino benzene sulfonamida yang digunakan secara sistemik untuk mengobati dan mencegah beberapa penyakit infeksi (Ovung and Bhattacharyya, 2021; Azzam, Elsayed and Elgemeie, 2020). Sulfanilamid merupakan salah satu senyawa pengompleks yang biasanya ditambahkan untuk meningkatkan kelarutan dari suatu senyawa (Handayani, Shafira and Fadhilah, 2021). Handayani, et al telah menyelidiki kompleksasi kafein dengan sejumlah obat yang bersifat asam. Mereka menemukan interaksi antara kafein dengan obat misalnya sulfonamide atau

barbiturate. Data hasil penelitian peningkatan kafein dengan penambahan senyawa sulfanilamide menunjukkan peningkatan kelarutan dari senyawa kafein (Saputri *et al.*, 2022; Handayani, Shafira and Fadhilah, 2021). Hal yang sama dilakukan untuk simvastatin, dalam penelitian ini dibuat 5 sampel uji. Sampel Uji 1 (F1) merupakan simvastatin murni 50 ppm tanpa penambahan sulfanilamide, sampel uji 2 (F2), sampel uji 3 (F3), sampel uji 4 (F4) dan sampel uji 5 (F5) masing-masing merupakan simvastatin 50 ppm yang ditambahkan 25 ppm, 50 ppm, 75 ppm dan 100 ppm sulfanilamid. Masing-masing campuran larutan kemudian dititrasi dengan larutan baku primer NaOH 0,001 N.

Setelah dititrasi diperoleh nilai konsentrasi simvastatin terlarut untuk F1, F2, F3, F4, dan F5 masing-masing adalah 0.261 ± 0.087 ; 0.348 ± 0.151 ; 0.416 ± 0.195 ; 0.444 ± 0.163 ; 0.539 ± 0.118 . Hasil ini menunjukkan peningkatan konsentrasi simvastatin terlarut dibandingkan dengan F1 (simvastatin 50 ppm tanpa penambahan sulfanilamid). Sehingga semakin meningkat konsentrasi sulfanilamide, semakin bertambah konsentrasi simvastatin terlarut. Dalam hal ini telah terjadi reaksi kompleks, dimana reaksi kompleks diakibatkan oleh mekanisme donor-akseptor atau reaksi asam-basa Lewis antara dua atau lebih konstituen kimia yang berbeda. Setiap atom atau ion non logam bebas atau berada dalam molekul netral atau dalam senyawa ionik, yang dapat menyumbangkan satu pasang elektron, dapat bertindak sebagai donor. Akseptor, atau konstituen yang ambil bagian dalam pasangan elektron, sering kali berupa ion logam, walaupun dapat juga berupa atom netral (Riyayanti, 2021; Voice *et al.*, 2021).

Gaya antar molekul yang terlibat dalam pembentukan kompleks adalah vanderwaals dari dispersi, dipolar, dan tipe dipolar induksi. Ikatan hydrogen memberikan gaya yang bermakna dalam beberapa kompleks molekuler, dan kovalen koordinat sangat penting dalam kompleks logam. Perpindahan muatan dan interaksi hidrofobis pun terjadi (Riyayanti, 2021). Peningkatan kelarutan simvastatin ini disebabkan oleh gaya dipol-dipol atau ikatan hydrogen antara gugus karbonil yang terpolarisasi dari simvastatin dan atom hydrogen dari asam. Interaksi sekunder mungkin terjadi antara bagian-bagian molekul nonpolar dan kompleks dari fase air karena tekanan internal air yang besar. Kedua efek ini menyebabkan derajat interaksi yang tinggi sehingga dapat meningkatkan kelarutan (Riyayanti, 2021; Voice *et al.*, 2021). Grafik perubahan kelarutan simvastatin ini dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik Perubahan Kelarutan Simvastatin Terlarut

Berdasarkan uji statistik one way anova dengan uji post hoc LSD pengaruh bahan pengompleks sulfanilamid terhadap kelarutan simvastatin seperti ditunjukkan pada Tabel 5 dan Gambar 3. Hasil Uji menunjukkan bahwa peningkatan kelarutan simvastatin pada F2-F5 berturut-turut mengalami kenaikan bermakna terhadap formula F1 dengan simvastatin tanpa bahan pengompleks.

KESIMPULAN

Penambahan bahan pengompleks sulfanilamid dapat meningkatkan kelarutan simvastatin, dimana semakin meningkat konsentrasi sulfanilamid yang ditambahkan semakin bertambah konsentrasi simvastatin terlarut ditunjukkan oleh data F1, F2, F3, F4, dan F5 masing-masing adalah 0.261 ± 0.087 ; 0.348 ± 0.151 ; 0.416 ± 0.195 ; 0.444 ± 0.163 ; 0.539 ± 0.118 .

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham Simatupang (2020) *MONOGRAF Statin (HMG-CoA Reductase Inhibitor): Bukti Terbaru Pengalaman Penggunaannya*. 2nd edn. Edited by M. Djojoputro. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia.
- Agung, L.R. (2021) 'Pengaruh Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Kadar Trigliserida Dan Kolesterol Total Darah Pada Penderita Dislipidemia', *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), pp. 408–412. Available at: <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.617>.
- Agustina, R. et al. (2022) 'Karakteristik trayek pH indikator alami dan aplikasinya pada titrasi asam dan basa pH trajectory characteristics natural indicators and their applications in acid and base titrations', *Bivalen: Chemical Studies Journal*, 5(2), pp. 51–56. Available at: <http://jurnal.fkip.unmul.ac.id/index.php/bivalen>.
- Alkautsar, M. et al. (2022) 'Peningkatan Laju Disolusi Bahan Aktif Farmasi dalam Sistem Dispersi Padat Increasing the Dissolution Rate of Active Pharmaceutical Ingredients in Solid Dispersion Systems', *Peningkatan Laju Disolusi Bahan Aktif Farmasi dalam Sistem Dispersi Padat Increasing*, 1(1), pp. 1–7.
- Apsari, K. and Chaerunisa, A.Y. (2020) 'Review Jurnal: Upaya Peningkatan Kelarutan Obat', *Farmaka*, 18(2), pp. 56–68.
- Azzam, R.A., Elsayed, R.E. and Elgemeie, G.H. (2020) 'Design, Synthesis, and Antimicrobial Evaluation of a New Series of N-Sulfonamide 2-Pyridones as Dual Inhibitors of DHPS and DHFR Enzymes', *ACS Omega*, 5(18), pp. 10401–10414. Available at: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00280>.
- Bhalani, D. V. et al. (2022) 'Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics', *Biomedicines*, 10(9), pp. 1–33. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>.
- Dara, A.I. and Husni, P. (2017) 'Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat', *Farmaka Volume 15 Nomor 4*, 4(Desember 2017), pp. 1–15.
- Dian Sarah Mutiara, D.S.M. and Diana Sunardi (2021) 'Perbandingan Beras Ragi Merah Dan Simvastatin Dalam Menurunkan Profil Lipid: Evidence-Based Case Report', *Ijcnp (Indonesian Journal of Clinical Nutrition Physician)*, 4(2), pp. 127–138. Available at: <https://doi.org/10.54773/ijcnp.v4i2.72>.
- Febriana, Z. dan K. (2021) 'Desain media pembelajaran Chemistry Is Fun berbasis Android pada materi titrasi asam basa', *Chemistry in Education*, 10(2), pp. 17–23.
- Fitria Fitria, Mimin Septian and Irhamni Nuhardin (2021) 'Optimalisasi Kadar Asam Asetat Ananas Comosus I dengan Penambahan Induk Cuka', *Jurnal Teknik Juara Aktif Global Optimis*, 1(1), pp. 56–62. Available at: <https://doi.org/10.53620/jtg.v1i1.11>.
- Gozali, D., Rusdiana, T. and Gustaman, F. (2019) 'Improvement dissolution rate and

- bioavailability of simvastatin tablet', *Majalah Farmasetika*, 4(1), pp. 50–59. Available at: <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v4i0.25858>.
- Gustaman, F. et al. (2019) 'Pengaruh Penambahan Cremophor El Terhadap Peningkatan Laju Disolusi Tablet Simvastatin', *Journal of Pharmacopolium*, 2(1), pp. 45–52. Available at: <https://doi.org/10.36465/jop.v2i1.471>.
- Hairunnisa, Sopyan, I. and Gozali, D. (2019) 'Cocrystal : nocotimide as the cofomer', *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(2), pp. 113–122.
- Handayani, N.C., Shafira, P.N. and Fadhilah, S.G. (2021) 'Potensi Pengembangan Agen Antibakteri dari Senyawa Kompleks Logam Transisi di Indonesia', *The Indonesian Green Technology Journal*, 8, pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.21776/ub.igtj.2021.010.01.02>.
- Ikram, , and Kumar, K. (2020) 'Solid Dispersion: Solubility Enhancement Technique of Poorly Water Soluble Drug', *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(1), pp. 173–177. Available at: <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i1.3925>.
- Mahwal, I. and Untari, E.K. (2022) 'Perbandingan Statin Terhadap Kejadian Efek Samping Terkait Myalgia Comparison', *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 4(2), pp. 147–154.
- Murphy, C. et al. (2020) 'The role of structure and biophysical properties in the pleiotropic effects of statins', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), pp. 1–29. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>.
- Ovung, A. and Bhattacharyya, J. (2021) 'Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions', *Biophysical Reviews*, 13(2), pp. 259–272. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>.
- Pangalo, P. et al. (2022) 'Optimization of Dimethyl Sulfoxide As an Enhancer on Ex Vivo Penetration of Sesewanua (Clerodendrum Fragrans Wild) Leaf Extracts Emulgel', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(3), pp. 110–116. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i3.43938>.
- Pratiwi, Y., YY, D. and MA, B. (2022) 'STUDI PRAKLINIK EFEK SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN, DAN FENOFIBRAT TERHADAP KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE PADA TIKUS BETINA YANG DIINDUKSI KONTRASEPSI ORAL DAN DIET TINGGI LEMAK', *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 26(April), pp. 4–7. Available at: <https://doi.org/10.20956/mff.v26i1.18125>.
- Reddy, K.V.R. et al. (2017) 'Effect of Drying Techniques on Drug Release of Cross Linked Alginate Simvastatin Beads by using Hydrophilic Polymers .', *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(2015), pp. 2015–2029.
- Riyayanti, E. (2021) 'Penentuan Sifat Larutan Asam, Basa, Dan Garam Dengan Indikator Ekstrak Daun Tanaman Hias', *ACADEMIA: Jurnal Inovasi Riset Akademik*, 1(2), pp. 176–182. Available at: <https://doi.org/10.51878/academia.v1i2.672>.
- Rosyida, N.F. et al. (2019) 'Solubility Enhancement of Simvastatin through Surfactant

- Addition for Development of Hydrophobic Drug-Loaded Gelatin Hydrogel', 19(4), pp. 920–927. Available at: <https://doi.org/10.22146/ijc.38153>.
- Sapiun, Z. et al. (2020) 'Preparation and characterization of anchovy (*Stolephorus* sp) protein concentrate nanoparticle using ionic gelation method', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(2), pp. 109–111. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i2.36570>.
- Saputri, R. et al. (2022) 'Karakterisasi Preparat Nanopartikel Kafein Dari Ekstrak Kopi Robusta Menggunakan Plga Dan Pva Characterization of Caffeine Nanoparticle Preparations From Robusta Coffee Extract Using Plga and Pva', 5(2), pp. 107–118.
- Simanjuntak, R. (2018) 'Penetapan Kadar Asam Lemak Bebas Pada Sabun Mandi Cair Merek "Lx" Dengan Metode Titrasi Asidimetri Rosmidah Simanjuntak Akademi Farmasi Indah', *Jurnal Ilmiah Kohesi*, 2(4), pp. 59–70.
- Sopyan, I. et al. (2019) 'Peningkatan Laju Pelarutan dan Simvastatin melalui Pendekatan Nonkovalen Derivatif Menggunakan Metode Solvent Drop Grinding', *Annual Pharmacy Conference*, 4(A), pp. 25–33.
- Voice, A.T. et al. (2021) 'Mechanism of covalent binding of ibrutinib to Bruton's tyrosine kinase revealed by QM/MM calculations', *Chemical Science*, 12(15), pp. 5511–5516. Available at: <https://doi.org/10.1039/d0sc06122k>.