

PREDIKSI SIFAT MEKANIK KOKRISTAL KETOKONAZOL DENGAN ASAM ADIPAT

Indra
Program Studi S1 Farmasi
STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

ABSTRAK

Kebanyakan sediaan farmasi mengandung bahan aktif farmasi (BAF) dalam bentuk kristal. Dalam proses pengembangan obat, salah satu keputusan awal yang harus dibuat adalah menentukan bentuk atau polimorf kristal obat yang akan digunakan dalam sediaan. Karakteristik deformasi BAF menentukan keberhasilan proses produksi sediaan farmasi termasuk tabletasi, apabila BAF tersebut bersifat elastis maka tablet yang dihasilkan akan mengalami capping atau laminasi. Penelitian bertujuan untuk memprediksi sifat mekanik BAF dengan menganalisa packing kristal dengan menggunakan software Mercury 3.3. BAF yang digunakan pada penelitian ini adalah ketokonazol (KTZ) dan kokristal ketokonazol dengan asam adipat ((KTZ-AD) yang diunduh dari *Open Crystallography Database*, kemudian dilakukan analisa *crystal packing motif*, ikatan hidrogen secara 3 dimensi dan mensimulasikan pola difraksi sinar X-ray serbuk untuk kristal tunggal. Berdasarkan hasil analisis dapat diketahui bahwa KTZ memiliki pola ikatan hydrogen 3 dimensi sehingga pada packing kristalnya tidak memiliki bidang geser (slip plane) yang menyebabkan KTZ memiliki sifat plastisitas yang buruk. Pada Kristal KTZ-AD dapat diketahui bahwa ikatan hidrogen pada packing kristalnya memiliki pola 2 dimensi yang datar. Pola seperti ini menyebabkan kristal KTZ-AD mudah untuk terjadi deformasi plastis.

Kata kunci : ketokonazole, kokristal, kompresibilitas, *packing* kristal

ABSTRACT

Most pharmaceutical dosage form contain pharmaceutical active ingredients (APIs) in the form of crystals. In the process of drug development, one of the early decisions that should be made is to determine which form or Polymorph crystals to be used. Deformation characteristics of APIs determines the success of pharmaceutical preparations production processes including tabletation, if the BAF is elastic so the resulting tablets will experience capping or lamination. This study aims to predict the mechanical characteristics of API with analyzing crystals by using a software Mercury 3.3. Ketoconazole (KTZ) and cocrystal ketoconazole with adipic acid (KTZ-AD) is used as a model and obtained from crystallography Open Database, then performed an analysis of crystal packing motifs, three-dimensional hydrogen bonding and simulate X-ray diffraction pattern for a single crystal ray powder. Based on the analysis, KTZ have a three-dimensional pattern of hydrogen bonds so that the crystal packing does not have a sliding plane (slip plane) which causes the PCT form I have a poor plasticity properties. In cocrystal KTZ-AD can be seen that the hydrogen bonds in the crystal packing has a flat 2-dimensional pattern. This pattern causes the crystal from cocrystal KTZ-AD is to occur plastic deformation.

Keywords: compressibility, deformation, crystal packing

PENDAHULUAN

Telah banyak penelitian mengungkapkan mengenai dampak dan pentingnya sifat fisikokimia bahan pada saat pengolahan serbuk. Sebagai contoh, sifat fisik seperti ukuran dan bentuk partikel dapat mempengaruhi daya alir serbuk. Begitu pula dengan karakterisasi sifat mekanik serbuk, penting untuk pengembangan bentuk sediaan padat. Sifat mekanik adalah sifat-sifat yang dimiliki suatu bahan ketika diberi tekanan (stress).

Contoh dari sifat mekanik serbuk adalah elastis, plastis, dan rapuh (brittle) (Qiu dkk., 2009).

Karakterisasi perilaku pengompakan (compaction) tablet dapat dilakukan dengan mengetahui parameter hubungan antara gaya kompresi dan kekuatan tarik (tensile strength). Tabletabilitas yaitu kemampuan suatu bahan serbuk untuk dapat dirubah menjadi bentuk tablet akibat diberi gaya kompresi sehingga memiliki kekerasan tertentu. Parameter ini menjelaskan efektivitas pemberian gaya

kompresi terhadap peningkatan nilai kekuatan tarik.

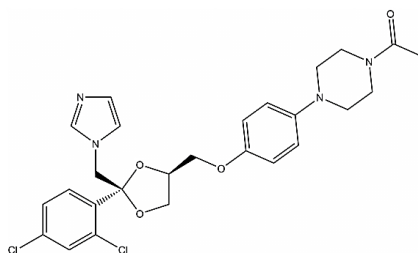
Pada penelitian ini dilakukan prediksi sifat mekanik ketokonazol (KTZ) dan kokristal ketoconazole dengan asam adipat (KTZ-AD) melalui pendekatan pemodelan komputer untuk menganalisa dan mengkorelasikan karakteristik mekanik BAF dengan struktur kristalnya.

METODE PENELITIAN

Alat penelitian yang digunakan adalah software Mercury 3.3, Chemdraw Ultra 10.0 yang di-install pada personal computer Intel Core2Duo 1.8 GHz, DDRII 2 GB, Sistem operasi Microsoft Windows 7. BAF yang digunakan adalah KTZ dan KTZ-AD. Packing kristal diunduh dari *Open Crystallography Database*, kemudian dilakukan analisa *crystal packing motif*, ikatan hidrogen secara 3 dimensi dan mensimulasikan pola difraksi sinar X-ray serbuk untuk kristal tunggal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

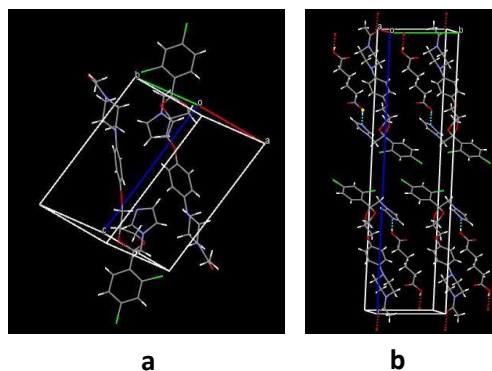
Molekul yang digunakan pada penelitian ini adalah PCT bentuk I dan II. Struktur kristal PCT bentuk I dan II diperoleh dari *Open Crystallography Database* yang kemudian menggunakan software Mercury (Versi Trial 3.3) (CCDC, Cambridge, UK) untuk menganalisa *crystal packing motif*, ikatan hidrogen pada packing kristal secara 3 dimensi, dan mensimulasikan pola difraksi sinar X-ray serbuk untuk kristal tunggal



Gambar 1 struktur 2D KTZ

Gambar 2 struktur 2D AD

Pada gambar 3 dapat dilihat perbedaan packing kristal antara KTZ dan kokristal. Pada packing kristal KTZ, satu packing kristal terdapat 2 molekul KTZ sedangkan bentuk kokristal KTZ-AD terdapat 4 molekul, 2 molekul KTZ dan 2 molekul AD. Pada Tabel 1 dapat dilihat perbedaan data kristalografi KTZ dan KTZ-AD.



Gambar 3. *packing crystal* KTZ (A) dan KTZ-AD (b)

Untuk melihat perbedaan difraktogram antara KTZ dengan bentuk kokristal asam adipat, dengan menggunakan program Mercury dapat diperoleh pola difraksi sinar X-Ray masing-masing bentuk kristal (gambar 5). Pada gambar 5 dapat dilihat dengan jelas adanya perbedaan pola difraksi antara KTZ dengan kokristal KTZ-AD, perbedaan pola difraksi ini disebabkan karena perbedaan packing kristal antara KTZ dengan kokristal KTZ-AD sehingga sifat mekanik dan sifat fisikokimianya dapat berbeda pula.

Tabel 1 Informasi data kristalografi KTZ dan KTZ-AD

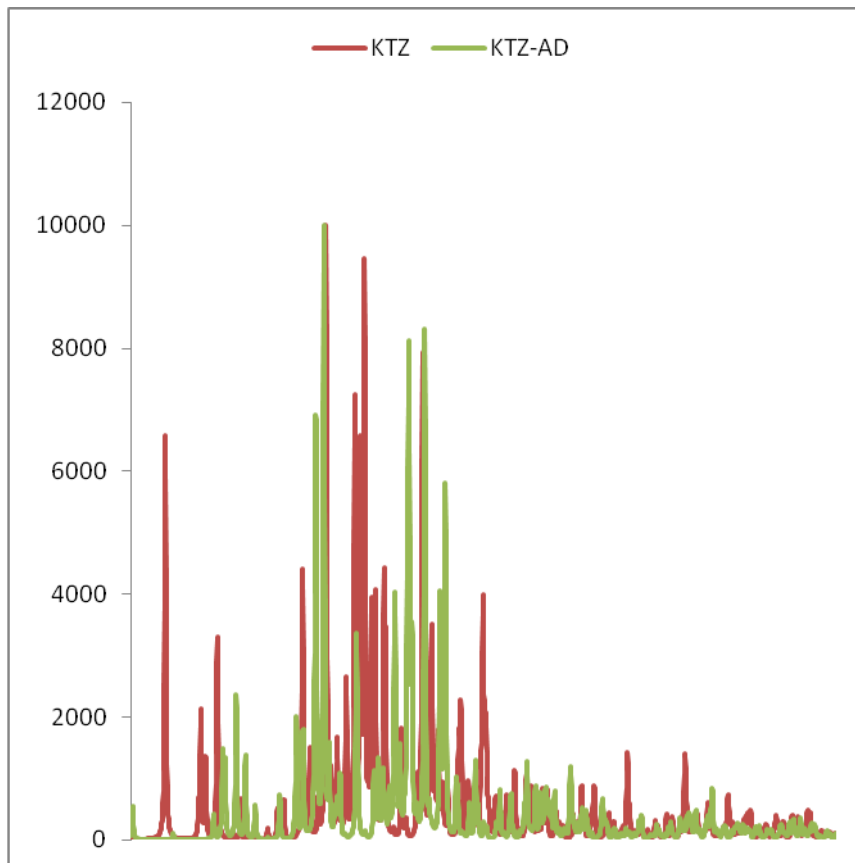
Parameter	KTZ	KTZ-AD
Sistem Kristal	Triklinik	Triklinik
Space Group	P 1	P -1
a/ Å	10.3740	5.8721
b/ Å	10.8633	8.3797
c/ Å	13.2251	34.4919
α^0	67.725	92.623

$\beta/^\circ$	79.262	93.859
$\gamma/^\circ$	65.743	103.791
$V/\text{\AA}^3$	1256.6	1641.21

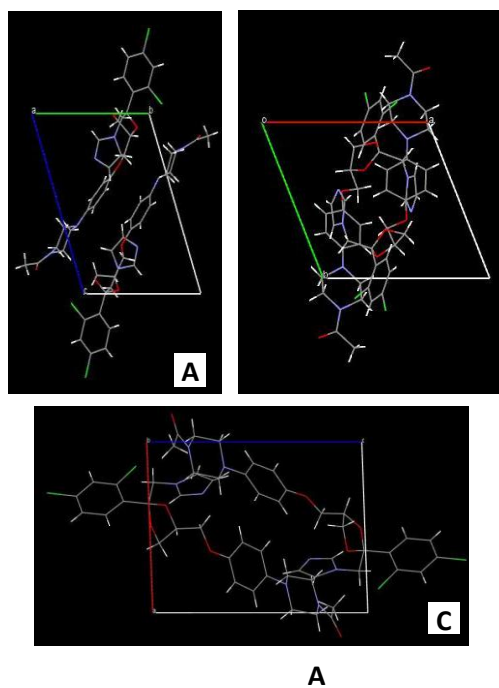
Perbedaan packing kristal suatu BAF yang memiliki rumus molekul yang sama dapat mengakibatkan perbedaan sifat fisikomekanik seperti yang terjadi pada kokristal KTZ-ADP. Perbedaan sifat mekanik tersebut disebabkan karena perbedaan pola ikatan hidrogen yang terjadi pada packing kristal.

Berdasarkan **Gambar 6**, dapat dilihat bahwa pada KTZ memiliki pola ikatan hidrogen pada packing kristalnya kesemua

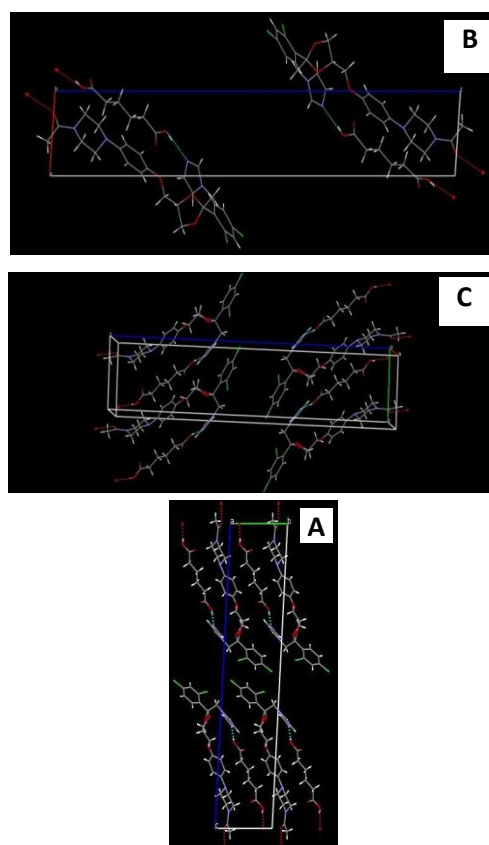
arah axis a, b dan c, atau disebut sebagai ikatan hidrogen dengan pola 3 dimensi. Ikatan hidrogen seperti ini membuat kristal KTZ memiliki sifat deformasi plastis yang buruk, hal ini disebabkan karena tidak adanya bidang geser (slip plane) pada packing kristal KTZ yang mengakomodasi terjadinya deformasi plastis. Keberadaan ikatan hidrogen dengan pola 3 dimensi ini menyebabkan kristal KTZ dapat diprediksi memiliki sifat tabletasi yang buruk.



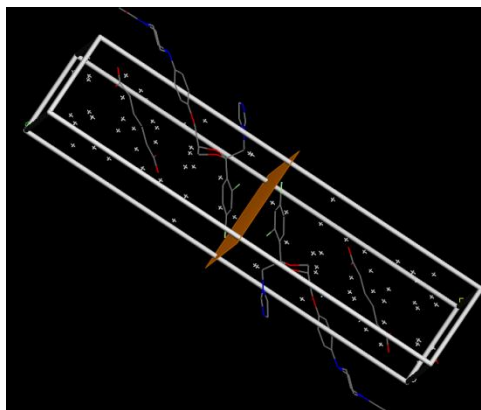
Gambar 5. Pola difraktogram KTZ dan KTZ-AD



Gambar 6. ikatan hidrogen pada *packing* kristal KTZ . A) view axis a, B) view axis b, C) view axis c



Gambar 7 ikatan hidrogen pada *packing* kristal KTZ-AD, A) view axis a, B) view axis b, C) view axis c



Gambar 4.6 Prediksi bidang geser (*slip plane*) pada kristal KTZ-AD

Packing kristal pada KTZ-AD memiliki pola ikatan hidrogen yang datar (*flat layer*) atau disebut juga dengan ikatan hidrogen dengan pola 2 dimensi (gambar 4.5). Pola seperti ini terdapat pada kristal grafit, yang dapat meningkatkan sifat deformasi plastis kristal dengan cara mempermudah terjadinya pergeseran antar bidang kristal. Berdasarkan pengamatan secara visual dapat dilihat pada gambar 4.6, bidang geser (*slip plane*) pada packing kokristal KTZ-AD terdapat pada bidang (0 0 1).

SIMPULAN

Terdapat perbedaan pada packing kristal antara KTZ dengan bentuk kokristal. Kristal KTZ memiliki pola ikatan hydrogen secara 3 dimensi sehingga pada packing kristalnya tidak memiliki bidang geser (*slip plane*) yang menyebabkan kristal KTZ memiliki sifat plastisitas yang buruk dan tahan untuk terjadi deformasi ketika diberi tekanan (*stress*). kokristal KTZ memiliki pola ikatan hidrogen secara 2 dimensi yang datar. Pola seperti ini menyebabkan kokristal KTZ mudah untuk terjadi deformasi plastis.

DAFTAR PUSTAKA

- Aher, S., Dhumal, R., Mahadik, R., Ketolainen, J., Paradkar, A., 2013, Effect of Cocrystallization Techniques on Compressional Properties of Caffeine/Oxalic Acid 2:1 Cocrystal, *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(1), 55-60.
- Carstensen, J.T., 2001, *Advanced Pharmaceutical Solid*, Taylor & Francis, 172-177.
- Chattoraj, S., Shi, L., Sun, C.C., 2010, Understanding the Relationship Between Crystal Structure, Plasticity and Compaction Behaviour Of Theophylline, Methyl Gallate, and their 1:1 Cocrystal, *Crystal Engineering Communication*, 12, 2466-2472.
- Chow, S.F., Chen, M., Shi, L., Chow, A.H.L., Sun, C.C., 2012, Simultaneously Improving The Mechanical Properties, Dissolution Performance, and Hygroscopicity of Ibuprofen and Flurbiprofen by Cocrystallization with Nicotinamide, *Journal of Pharmacy Research*, 29, 1854-1865.
- Datta S, Grant D.J.W, (2004). *Crystal Structures of Drugs: Advances in Determination, Prediction and Engineering*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, 42-57
- Frisicic, T., Jones, W., 2008, Recent Advance in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding, *Journal Crystal Growth and Design*, 9(3), 1621-1637.
- Gilmore, C. J., 2011, X-Ray Diffraction, in: *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*, R. A. Storey., I. Ymén, John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom, 35-69.
- Grossjohann, C., Eccles, K.S., Maguire, A.R., Lawrence, S.E., Tajber, L., Corrigan, O.I., Healy, A.M., 2012, Characterisation, Solubility and Intrinsic Dissolution Behaviour of Benzamide:Dibenzyl Sulfoxide Cocrystal, *International Journal of Pharmaceutics*, 422(1-2), 24-32.
- Hanysova, L., Vaclavkova, M., Dohnal, J., Klimes, J., 2005, Stability of Ramipril in the Solvents of Different pH, *Journal*

- of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 37, 1179-1183.
- Joshi, A.B., Patel, S., Kaushal, A.M., Bansal A.K., 2010, Compaction Studies of Alternate Solid Forms of Celecoxib, *Advanced Powder Technology*, 21, 452-460.
- Karki, S., Friscic, T., Fabian, L., Laity, P.R., Day, G.M., Jones, W., 2009, Improving Mechanical Properties of Crystalline Solids by Cocrystal Formation: New Compressible Forms of paracetamol, *Journal Advanced Materials*, 21, 3905-3909.
- Lee, T., Chen H.R., Lin H.Y., Lee, H.L., 2012., Continuou Co-Crystallization As a Separation Technology: The Study of 1:2 Co-Crystal of Phenazine-Vanilline, *Journal Crystal Growth.*, 12, 5897-5907.
- Lu, E., Nair, R.H., Suryanarayanan, R., 2008, A Rapid Thermal Method for Cocrystal Screening, *Crystal Engineering Communication*, 10 (6), 665-668
- Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G.G.Z., 2009, *Pharmaceutical Theory and Practice : Developing Solid Oral Dosage Forms*, Elsevier's Science & Technology., United Kingdom, 173-183.
- Rahman, Z., Samy R., Sayeed V.A., Khan M.A., 2012, Physicochemical and Mechanical Properties of Carbamazepine Cocrystal With Sacharin, *Pharmaceutical Development and Technology*, 17(4), 457-465.
- Rasenack N, Muller BW, 2002, Crystal Habit and Tableting Behavior, *Int. Journal of Pharmaceutics*, 244, 45-57.
- Setyawan, D., 2012, Pengaruh Variasi Kompresi dan Berbagai Jenis Eksiipien Terhadap Karakteristik Fisik Eritromisin Stearat dan Sediaan Tabletnya, Disertasi Program Studi Doktor Farmasi, Institut Teknologi Bandung.
- Shariare, M.H.,Leusen F.J.J., Matas, M, York, P., Anwar J, 2011, Prediction the Mechanical Behaviour of Crystalline Solid, *Pharmaceutical Research*.
- Trask, A.V., and Jones, W., 2005, Crystal Engineering of Organic Co-crystals by The Solid State Grinding Approach, *Topics in Current Chemistry*, 254, 41-70.