

## ANALISIS INTERKASI NON-KOVALEN PADA KOKRISTAL KETOKONAZOL DENGAN ASAM FUMARAT

Indra

Program Studi S1 Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

Korespondensi : indraf04@stikes-bth.ac.id

### Abstrak

Laju pelarutan obat adalah tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju absorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan yang rendah. Pembentukan kokristal adalah salah satu cara peningkatan laju pelarutan zat aktif. Kokristal memiliki potensi untuk diterapkan pada semua zat aktif, termasuk asam, basa, dan molekul yang tidak terionisasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pembentukan ikatan hidrogen yang terjadi pada kokristal ketokonazol (KTZ) dan asam fumarat (AF) dengan menganalisis posisi donor-akseptor dan muatan atom-atom pada molekul ketokonazol dan asam fumarat. *Crystallographic information file* (cif) diunduh dari *Open Crystallography Database* kemudian divisualisasikan menggunakan *software Mercury 3.3*. Analisis donor-akseptor proton dan muatan atom-atom ketokonazol dan asam fumarat dilakukan menggunakan *software Marvin Sketch 5.2.5.1*. Berdasarkan hasil visualisasi packing kokristal KTZ dengan AF dapat diketahui bahwa pembentukan ikatan hidrogen terjadi pada atom N21 dan O36 pada KTZ dengan dua gugus karboksilat AF. Hal ini sesuai dengan hasil analisis posisi donor-akseptor pada atom KTZ dan AF yang dilanjutkan dengan analisis muatan pada atom-atom tersebut bahwa atom N21 dan O36 pada KTZ dan asam karboksilat pada AF memiliki peluang yang paling besar untuk terbentuknya ikatan hidrogen.

**Kata kunci :** Kokristal, ketokonazol, ikatan hidrogen

### Abstrack

Pharmaceutical cocrystal are multicomponent crystalline structure made of neutral API's and cocrystal former that are solid at ambient conditions and that are bound via noncovalent interaction. Cocrystal has the potential to be applied to all API's substances, including acid, bases and molecules that are ionized. This study aimed to analyze the formation of hydrogen bonding that occurs in ketoconazole (KTZ) and Fumaric Acid (FA) by analyzing the position of proton donor-acceptor and the charge of atoms in the molecule KTZ and FA. Crystallographic Information File (cif) downloaded from the Crystallography Open Database then visualized using Mercury 3.3 software. Based on the results of visualization packing cocrystal KTZ with FA can be seen that the hydrogen bond formation occurs at the atomic N21 and O36 on KTZ with two carboxylate groups FA. This is consistent with the results of the analysis of the position of donor-acceptor atoms, KTZ and FA, followed by analysis of the charge on the atoms that atoms N21 and O36 on KTZ and a carboxylic acid in FA has the greatest opportunity for the formation of hydrogen bonds

**Keywords :** cocrystal, ketoconazole, hydrogen bonding

### PENDAHULUAN

Laju pelarutan obat adalah tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju absorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan yang rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Triani, 2012)

Pembentukan kokristal adalah salah satu cara peningkatan laju pelarutan zat aktif. Kokristal dapat didefinisikan sebagai kompleks kristal yang terdiri dari dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen (Trask, et al., 2006). Penelitian bertujuan untuk menganalisis pembentukan ikatan hidrogen

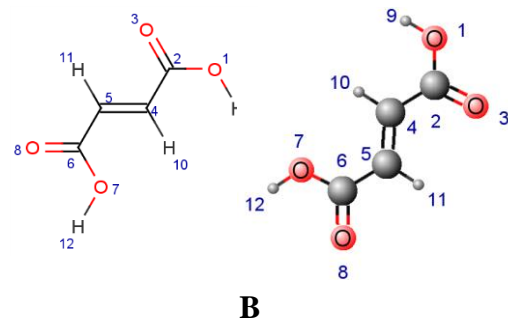
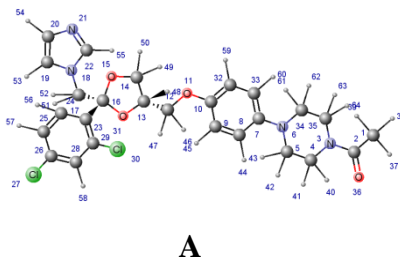
yang terjadi pada kokristal ketokonazol (KTZ) dan asam fumarat (AF) dengan menganalisis posisi donor-akseptor dan muatan atom-atom pada molekul ketokonazol dan asam fumarat.

## METODE PENELITIAN

Alat penelitian yang digunakan adalah software Mercury 3.3, dan Marvin Sketch 5.2.5.1. *Crystallographic information file* (cif) diunduh dari *Open Crystallography Database*. Yang divisualisasikan menggunakan program mercury 3.3. Struktur senyawa KTZ dan AF dilakukan analisis jumlah, posisi dan muatan (charge) pada atom-atom KTZ dan AF yang diprediksikan sebagai proton donor-akseptor pada pembentukan ikatan hidrogen menggunakan software Marvin Sketch 5.2.5.1.

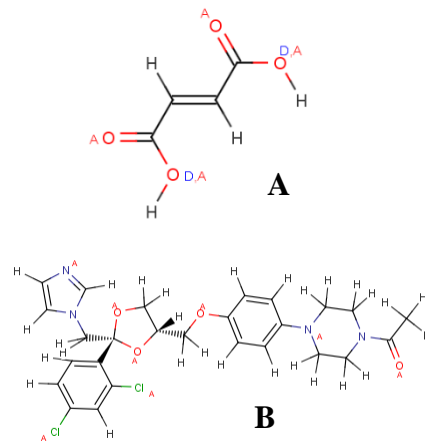
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur molekul KTZ dan AF dibuat bentuk dua dimensi dengan menggunakan Software Marvin Sketch 5.2.5.1 selanjutnya dibentuk model tiga dimensi dengan menggunakan Software Marvin View 5.2.5.1 dan hasilnya dapat dilihat pada gambar 4.1



**Gambar 4.1** Hasil Pemodelan senyawa bentuk 2 dan 3 dimensi

Struktur KTZ dan AF dilakukan analisis untuk menentukan jumlah dan letak atom yang berperan sebagai proton donor dan akseptor dengan menggunakan software marvin sktetch. Analisis dilakukan pada menu *H Bond Donor/Acceptor*, dengan menggunakan seting *pH lower limit = 0* *pH upper limit = 14*, *pH step size = 0.5* dan hasil perhitungan dapat dilihat pada gambar 4.2



**Gambar 4.2** Proton Donor dan Akseptor pada AF (A) dan KTZ (B)

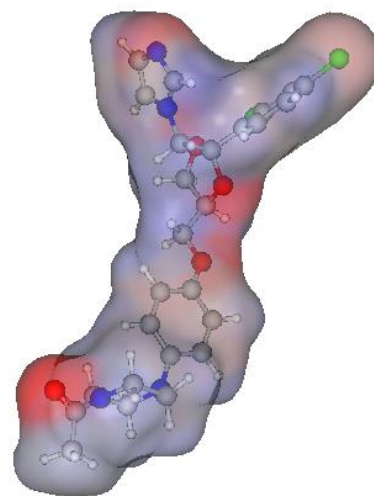
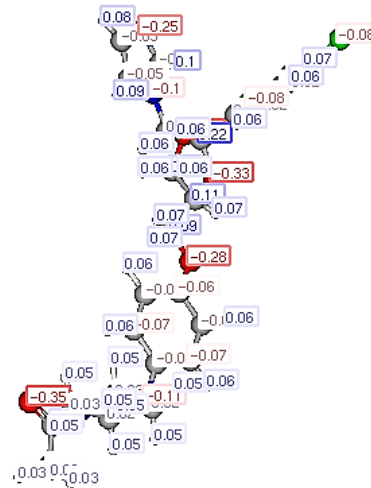
Pada gambar 4.2 dapat diperoleh informasi bahwa untuk molekul AF memiliki jumlah proton donor sebanyak 2 atom dan proton akseptor sebanyak 4 atom. Pada molekul KTZ proton akseptor berjumlah 8 atom sedangkan proton donor tidak dimiliki oleh struktur KTZ. Atom

oksigen pada gugus hidroksil dan karbonil pada molekul AF berperan sebagai proton akseptor karena atom oksigen memiliki muatan elektronegatifitas yang besar. Atom hidrogen memiliki muatan atom yang kecil dan medan elektropositifitas yang besar sehingga dapat bergerak mendekati ke atom elektronegatif membentuk jenis gabungan elektrostatis yaitu ikatan hidrogen.

Struktur molekul KTZ dan AF pada tabel 4.1 dilakukan perhitungan muatan atom menggunakan software Marvin Sketch 5.2.5.1, perhitungan dilakukan dengan menyertakan atom hidrogen dan semua ikatan baik *phi* maupun *sigma*. Hasilnya divisualisasi menggunakan Software Marvin Space.

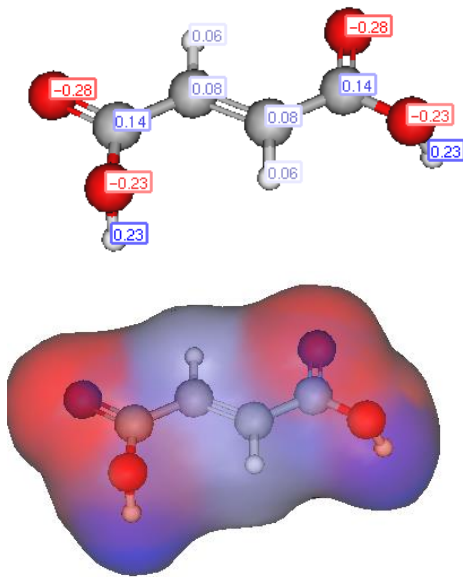
Pada gambar 4.3 dan 4.4 warna biru menunjukkan muatan atom lebih positif sedangkan atom yang memiliki muatan negatif ditunjukkan dengan warna merah. Permukaan struktur ketokonazol pada atom N21 dan O36 memiliki warna permukaan merah yang menandakan bahwa atom-atom tersebut memiliki muatan yang elektronegatif dengan nilai muatan masing-masing sebesar -0.21 dan -0.35.

Hal ini mengindikasikan bahwa atom N21 dan O36 diprediksikan sebagai atom yang akan bertindak sebagai proton akseptor apabila terjadi interaksi dengan suatu senyawa yang dapat memberikan proton (proton donor) sehingga akan terbentuk suatu ikatan (jembatan) hidrogen.



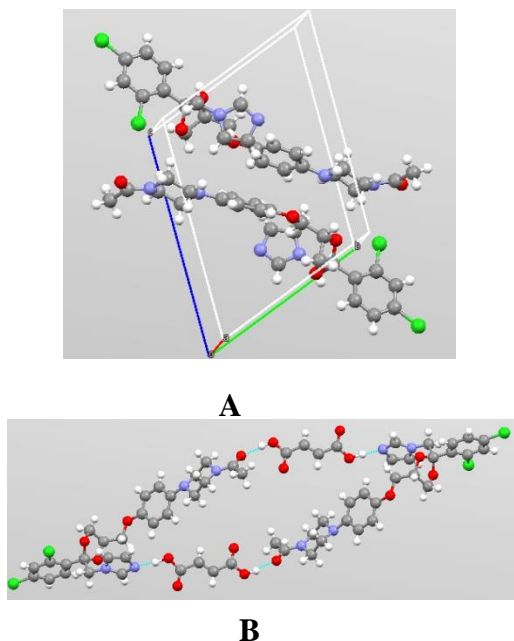
**Gambar 4.3** Muatan (charge) pada struktur Ketokonazol

Struktur molekul AF memiliki gugus karbonil dan hidroksil pada dua sisi, sehingga warna permukaan merah dan biru terletak di kedua sisi molekul AF. Proton donor terletak pada gugus hidroksil sehingga berjumlah 2 yaitu pada atom H19 dan H20 dengan nilai muatan yang sama yaitu 0,22. Proton akseptor pada molekul AF terdapat pada gugus hidroksil yaitu atom O1 dan O6 dengan nilai muatan -0,22 dan gugus karbonil yaitu atom O3 dan O8 dengan nilai muatan sebesar -0,28.



**Gambar 4.4** Muatan (charge) pada struktur Asam Fumarat

Struktur kristal KTZ dan kokristal KTZ-AF diperoleh dari *Open Crystallography Database* yang kemudian divisualisasikan menggunakan software Mercury (Versi Trial 3.3) (CCDC, Cambridge, UK) untuk menganalisa *crystalpacking motif*, ikatan hidrogen pada *packing* kristal secara 3 dimensi. Hasil visualisasi struktur kristal KTZ dan AF dapat dilihat pada gambar 4.5



**Gambar 4.5** Visualisasi struktur kristal KTZ dan kokristal KTZ-AD

Berdasarkan hasil visualisasi *packing* kristal kokristal KTZ-AF dapat diketahui bahwa pembentukan kokristal antara KTZ dengan AF terjadi karena pembentukan ikatan hidrogen antara atom N21 dan O36 pada ketokonazol dengan gugus karboksilat pada kedua sisi asam fumarat. Hal ini sesuai dengan hasil analisis posisi proton-donor dan muatan atom pada molekul KTZ dan AF. Ikatan hidrogen terjadi pada atom N21 dan atom O36 pada molekul KTZ. Atom N21 dan O36 pada KTZ terletak pada permukaan molekul KTZ yang paling luar hal ini dapat dilihat pada hasil visualisasi terlihat warna merah yang dominan. Posisi atom N21 dan atom O36 tersebut memudahkan terjadinya interaksi dengan proton donor pada dua sisi gugus karboksilat AF sehingga terjadi pembentukan ikatan hidrogen antara KTZ-AF.

## KESIMPULAN

Kokristal terbentuk melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Analisis ikatan hidrogen pada *packing* kokristal yang sudah terbentuk penting dilakukan untuk dapat memprediksikan pembentukan kokristal pada BAF atau koformer yang berbeda. Berdasarkan hasil visualisasi *packing* kokristal KTZ dengan AF dapat diketahui bahwa pembentukan ikatan hidrogen terjadi pada atom N21 dan O36 pada KTZ dengan dua gugus karboksilat AF. Hal ini sesuai dengan hasil analisis posisi donor-akseptor pada

atom KTZ dan AF yang dilanjutkan dengan analisis muatan pada atom-atom tersebut bahwa atom N21 dan O36 pada KTZ dan asam karboksilat pada AF memiliki peluang yang paling besar untuk terbentuknya ikatan hidrogen

#### **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
- Friscic, 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 Cocystal 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 Cocystal 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 Eksipien 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.
- Triani, Fienda. 2012. Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin menggunakan Asam Suksinat sebagai Koformer [Skripsi]. Depok : Ekstensi Farmasi FMIPA UI.