

ANALISIS IKATAN HIDROGEN PADA PEMBENTUKAN GARAM DAN KOKRISTAL KETOKONAZOL

INDRA

¹Program Studi Farmasi, STIKes BTH Tasikmalaya
email: indraf04@stikes-bth.ac.id

Abstrak : 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 parameter fisikokimia secara komputasi pembentukan garam ketokonazol-asam fumarat (KTZ-AF) dan kokristal ketokonazol-asam oksalat (KTZ-AO). *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, asam fumarat dan asam oksalat dilakukan menggunakan *software Marvin Sketch* 5.2.5.1. Berdasarkan hasil analisis perhitungan nilai pKa, pembentukan garam ketokonazol dan asam oksalat terjadi karena selisih nilai pKa antara pKa basa (ketokonazol) dan pKa asam (asam oksalat) lebih dari 3 ($6,42 - 1,36 = 5,06$). Berbeda dengan hasil interaksi asam oksalat, interaksi antara ketokonazol dan asam fumarat tidak terjadi transfer proton pada cincin imidazole dan gugus hidroksil pada asam fumarat dan selisih nilai pKa antara ketokonazol (pKa basa) dan asam fumarat (pKa asam) diperoleh nilai 2,87 ($6,42 - 3,55$).

Kata kunci: Garam, kokristal, ketokonazol, ikatan hydrogen

1. LATAR BELAKANG

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).

Ketokonazol adalah azol yang aktif secara oral dan tersedia pertama kali untuk pengobatan mikosis sistemik. Mekanisme kerja azol terutama bersifat fungistatik. Obat ini menghambat C-14 α -demetilasi (enzim sitokrom P450) sehingga menghambat demetilasi lanosterol menjadi ergosterol utama pada membran fungi. Penghambatan ini mengganggu struktur dan fungsi membran sehingga menghambat pertumbuhan sel fungi (Pamale, 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa parameter fisikokimia secara komputasi pembentukan garam dan kokristal ketokonazol. Tujuan khusus penelitian ini adalah menganalisa dan mengkorelasikan pola dan jenis proton donor dan akseptor yang terbentuk pada garam dan kokristal ketokonazol.

2. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat penelitian yang digunakan adalah *software Mercury* 3.3, *software Marvin Sketch* 5.2.5.1. yang di-install pada personal computer Intel Core2Duo 1.8 GHz, DDRII 2 GB, Sistem operasi Microsoft Windows 7. Bahan penelitian yang digunakan adalah struktur kristal Ketoconazole dalam bentuk kokristal (KTZ-AF) dan garam (KTZ-AO) yang diunduh dari <http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/cg400638g>. Sub-cara kerja -2

Prosedur Penelitian

Pemodelan Molekul 2D

Model molekul ketokonazol, asam oksalat dan asam fumarat dibuat menggunakan *software Marvin Sketch* pada submenu *Import Name*.

Pemodelan *Packing Crystal* ketokonazol

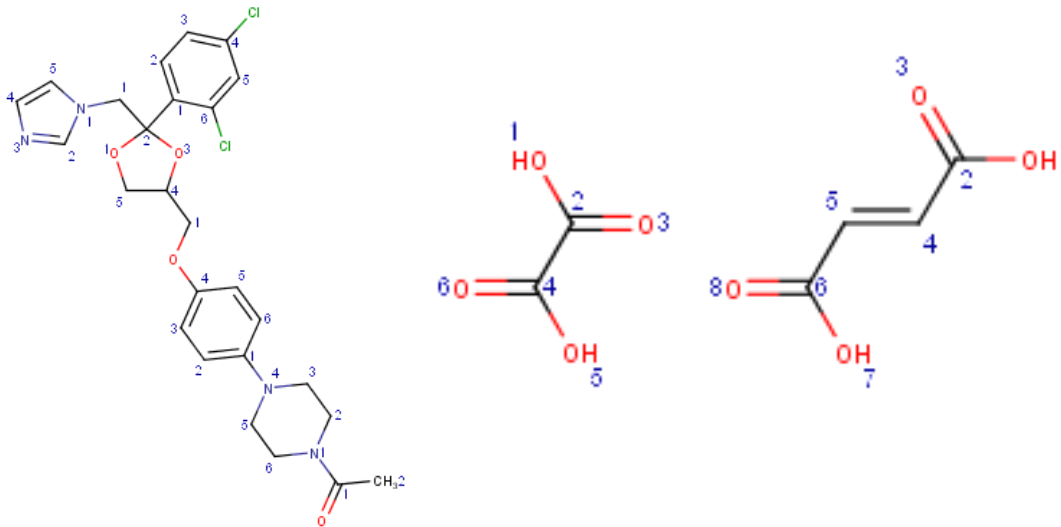
Struktur kristal dalam bentuk garam dan kokristal ketokonazol yang sudah diunduh di <http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/cg400638g> kemudian divisualisasikan dengan menggunakan *software Mercury* (Versi Trial 3.3) (CCDC, Cambridge, UK)

Analisis Proton Donor dan Akseptor

Dilakukan pada *packing* struktur kristal tunggal ketoconazol dan dalam bentuk garam dan kokristal menggunakan program Mercury 3.3. Kemudian dilakukan analisa pola ikatan hidrogen yang terjadi antar struktur molekul ketokonazol.

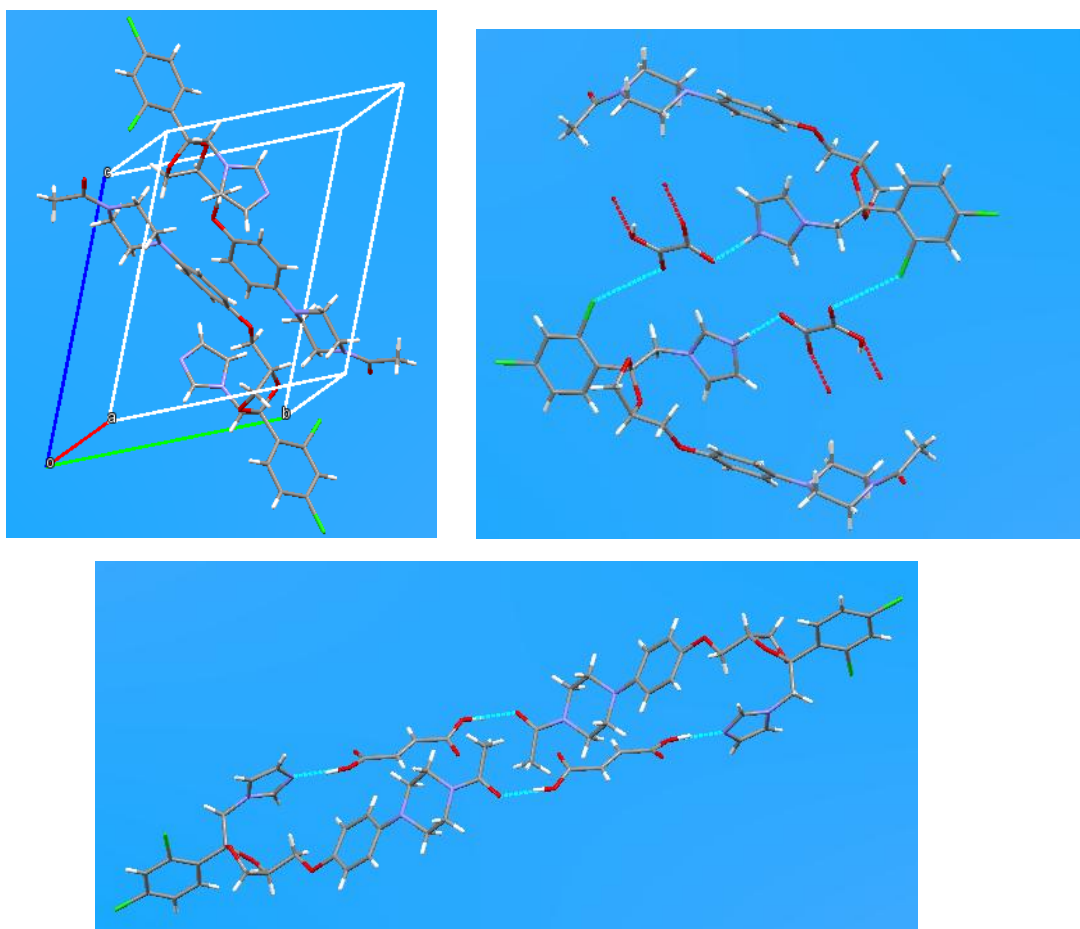
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur molekul KTZ, AO dan AF dibuat bentuk dua dimensi dengan menggunakan Software Marvin Sketch 16.12.19 selanjutnya dibentuk model tiga dimensi dengan menggunakan Software Marvin View 16.12.19 dan hasilnya dapat dilihat pada gambar 4.1



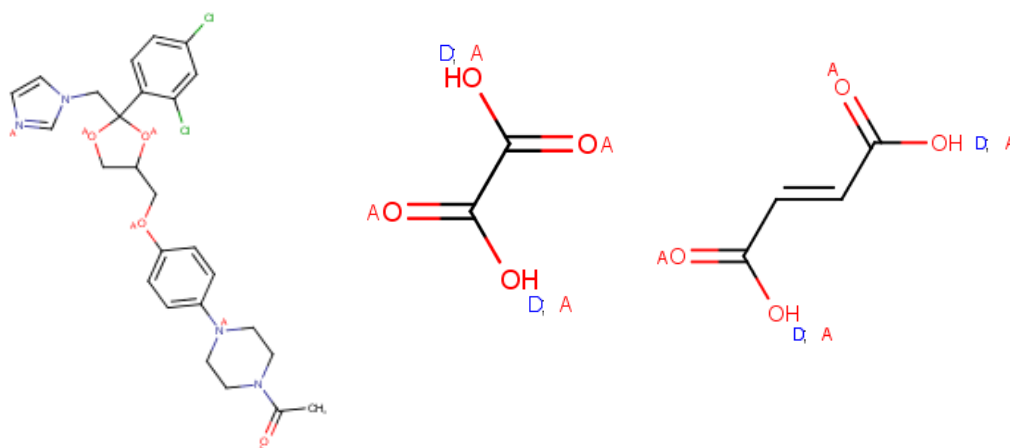
Gambar 4.1 Struktur Ketokonazol (KTZ), Asam Oksalat (AO) dan Asam Fumarat (AF)

Struktur kristal garam ketokonazol dengan asam oksalat dan kokristal dengan asam fumarat diperoleh dari *The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)* yang kemudian divisualisasikan menggunakan software Mercury (Versi Trial 3.9) (CCDC, Cambridge, UK) untuk menganalisa *crystalpacking motif*, ikatan hidrogen pada *packing* kristal secara 3 dimensi. Hasil visualisasi struktru Kristal KTZ, garam KTZ-AO dan kokristal KTZ-AF dapat dilihat pada gambar 4.2



Gambar 4.2 Visualisasi struktur kristal KTZ, garam KTZ-AO dan Kokristal KTZ-AF

Struktur KTZ, AO dan AF dilakukan analisis untuk menentukan jumlah dan letak atom yang berperan sebagai proton donor dan akseptor dengan menggunakan software marvin sketch. 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 4.3

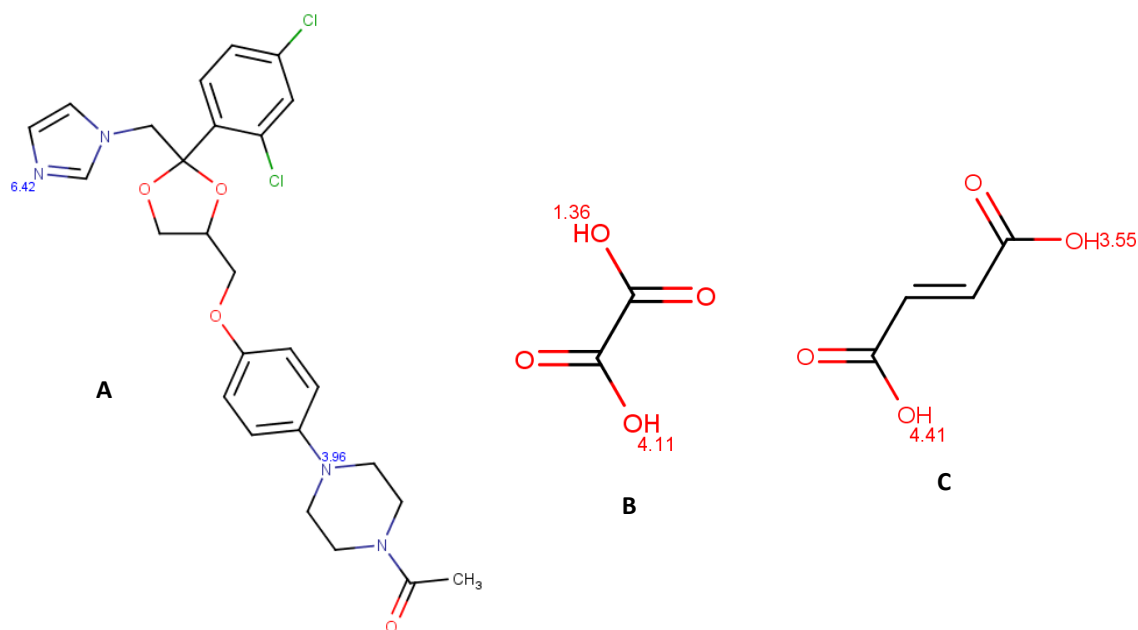


Gambar 4.3 Posisi proton donor-akseptor pada ketokonazol (A), Asam Oksalat (B), dan Asam Fumarat (C)

Pada gambar 4.3 dapat diperoleh informasi bahwa untuk molekul AO dan 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 AO dan AF berperan sebagai proton akseptor karena atom oksigen memiliki muatan elektronegatifitas yang besar. Atom hidrogen memiliki

ukuran atom yang kecil dan medan elektropositifitas yang besar sehingga dapat bergerak mendekati ke atom elektronegatif membentuk ikatan hidrogen.

Hasil visualisasi packing kristal pada gambar 4.2 dapat diketahui bahwa interaksi antara ketokonazol dengan asam oksalat membentuk senyawa garam karena terjadi transfer proton dari hidroksil atom O pada asam oksalat kepada cincin imidazole pada molekul ketokonazol. Hasil interaksi ini menyebabkan ketokonazol bermuatan positif dan asam oksalat bermuatan negatif. Pembentukan garam antara ketokonazol menghasilkan interaksi ikatan hidrogen pada N – H --- O. Berdasarkan hasil analisis perhitungan nilai pKa, pembentukan garam ketokonazol dan asam oksalat terjadi karena selisih nilai pKa antara pKa basa (ketokonazol) dan pKa asam (asam oksalat) lebih dari 3 ($6,42 - 1,36 = 5,06$).



Gambar 4.4 Nilai pKa pada Ketokonazol (A), Asam Oksalat (B), dan Asam Fumarat (C)

Hasil interaksi antara ketokonazol dengan asam fumarat berdasarkan hasil visualisasi pada program *Mercury* dapat diketahui bahwa terjadi pembentukan kokristal. Berbeda dengan hasil interaksi asam oksalat, interaksi antara ketokonazol dan asam fumarat tidak terjadi transfer proton pada cincin imidazole dan gugus hidroksil pada asam fumarat. Interaksi yang terjadi adalah pembentukan ikatan hidrogen antara imidazole dan gugus dikarboksilat pada atom N --- O – H sehingga tidak dikategorikan sebagai garam. Berdasarkan hasil perhitungan selisih nilai pKa antara ketokonazol (pKa basa) dan asam fumarat (pKa asam) diperoleh nilai 2,87 ($6,42 - 3,55$).

Perbedaan jenis interaksi yang terjadi pada ketokonazol yang diinteraksikan dengan asam oksalat dan asam fumarat dapat disebabkan oleh selisih nilai pKa asam dan pKa basa. Reaksi pembentukan garam dapat terjadi jika selisih nilai pKa tersebut lebih dari 3, jika kurang dari nilai tersebut maka akan terjadi pembentukan kokristal.

4. KESIMPULAN

1. Interaksi antara ketokonazol dengan asam oksalat membentuk senyawa garam karena terjadi transfer proton dari hidroksil atom O pada asam oksalat kepada cincin imidazole pada molekul ketokonazol. Hasil interaksi ini menyebabkan ketokonazol bermuatan positif dan asam oksalat bermuatan negatif. Pembentukan garam antara ketokonazol menghasilkan interaksi ikatan hidrogen pada N – H --- O.
2. Berdasarkan hasil visualisasi pada program *Mercury* hasil interaksi asam oksalat, interaksi antara ketokonazol dan asam fumarat tidak terjadi transfer proton pada cincin imidazole dan gugus hidroksil pada asam fumarat. Interaksi yang terjadi adalah pembentukan ikatan hidrogen antara imidazole dan gugus dikarboksilat pada atom N --- O – H sehingga tidak dikategorikan sebagai garam.
3. Perbedaan jenis interaksi yang terjadi pada ketokonazol yang diinteraksikan dengan asam oksalat dan asam fumarat dapat disebabkan oleh selisih nilai pKa asam dan pKa basa. Reaksi pembentukan garam dapat terjadi jika selisih nilai pKa tersebut lebih dari 3, jika kurang dari nilai tersebut maka akan terjadi pembentukan kokristal.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Disampaikan terima kasih kepada Pusat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (P3M) STIKes Bakti Tunas Husada atas bantuan dana penelitian yang diberikan.

6. DAFTAR PUSTAKA

- 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.