

IDENTIFIKASI SIFAT MEKANIK POLIMORF PARASETAMOL DENGAN MENGUNAKAN SOFTWARE MERCURY 3.3

Indra , Lilis Tuslinah
Program Studi S1 Farmasi
STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

ABSTRAK

Struktur dan habit kristal memiliki peran penting dalam menentukan sifat-sifat fisik dan mekanik suatu bahan aktif farmasi (BAF), sehingga hal ini dapat dapat mempengaruhi proses produksi sediaan farmasi. Respon BAF terhadap tekanan yang diberikan yaitu deformasi elastis, plastis atau retakan tergantung pada struktur kristal dan karakteristik tekanan yang diberikan. Penelitian bertujuan untuk memprediksi karakteristik mekanik BAF dengan menganalisa packing Kristal dengan menggunakan software Mercury 3.3. BAF yang digunakan sebagai model pada penelitian ini adalah parasetamol (PCT) bentuk I dan II yang diperoleh 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 PCT bentuk I memiliki pola ikatan hydrogen 3 dimensi sehingga pada packing kristalnya tidak memiliki bidang geser (slip plane) yang menyebabkan PCT bentuk I memiliki sifat plastisitas yang buruk. Pada Kristal PCT bentuk II dapat diketahui bahwa ikatan hydrogen pada packing kristalnya memiliki pola 2 dimensi yang datar. Pola seperti ini menyebabkan Kristal PCT bentuk II mudah untuk terjadi deformasi plastis.

Kata kunci : kompresibilitas, deformasi, *packing* kristal

ABSTRACT

Structure and crystal habit has an important role in determining the physical properties and mechanical an active pharmaceutical ingredients (API), so that it may be able to influence the production process of pharmaceutical preparations. API response to pressure exerted ie elastic deformation, plastic or cracks depends on the crystal structure and the characteristics of the pressure exerted. This study aims to predict the mechanical characteristics of API with analyzing crystals by using a software packing Mercury 3.3. Paracetamol (PCT) forms I and II 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, PCT form I 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 PCT Crystal form II can be seen that the hydrogen bonds in the crystal packing has a flat 2-dimensional pattern. This pattern causes the crystal form II of the PCT is to occur plastic deformation.

Keywords: compressibility, deformation, crystal packing

PENDAHULUAN

Struktur dan habit kristal memiliki peran penting dalam menentukan sifat-sifat fisik dan mekanik suatu bahan aktif farmasi (BAF), sehingga hal ini dapat dapat mempengaruhi proses produksi sediaan farmasi. Pada dasarnya untuk menentukan sifat mekanik BAF dilakukan dengan cara mengukur tingkat kekerasan ketika diberi suatu tekanan (*stress*) mekanik. Respon BAF terhadap tekanan yang diberikan yaitu deformasi elastis, plastis atau retakan

tergantung pada struktur kristal dan karakteristik tekanan yang diberikan. Perbedaan respon BAF terhadap tekanan dapat mempengaruhi kualitas produk. Pengempaan BAF dengan sifat plastisitas tinggi akan menghasilkan tablet dengan nilai kekuatan tarik (*tensile strength*) yang tinggi pula akibat proses konsolidasi dan densifikasi selama proses pengempaan (Shariare dkk.,2011).

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 (Shariare dkk.,2011). Parasetamol mempunyai dua bentuk polimorf. Polimorf bentuk I yang stabil secara termodinamika (*monoclinic*) cenderung memberikan tablet yang tidak stabil dan cenderung *capping*. Polimorf bentuk II (*orthorhombic*) menunjukkan sifat kompresi yang lebih baik (Rasenack dkk.,2002).

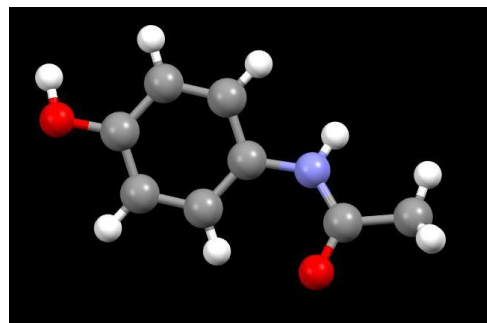
Pada penelitian ini dilakukan prediksi karakteristik mekanik BAF melalui pendekatan pemodelan komputer untuk menganalisa dan mengkorelasikan karakteristik mekanik BAF dengan struktur kristalnya. BAF yang dijadikan pemodelan adalah parasetamol bentuk polimorf I dan II.

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 sebagai model pada penelitian ini adalah parasetamol (PCT) bentuk I dan II yang diperoleh 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.

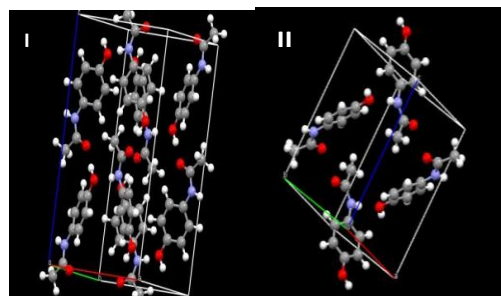
HASIL DAN PEMBAHASAN

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 4.1 struktur 3D PCT

Pada gambar 4.2 dapat dilihat perbedaan packing kristal antara PCT bentuk I dan II. Pada PCT bentuk I, satu packing kristal terdapat 4 senyawa PCT sedangkan bentuk II terdapat 8 senyawa PCT. Pada tabel 4.2 dapat dilihat perbedaan data kristalografi untuk masing-masing PCT bentuk I dan II.



Untuk melihat perbedaan antara PCT bentuk I dan II, dengan menggunakan program Mercury dapat diperoleh pola difraksi sinar X-Ray masing-masing bentuk polimorf I dan II (gambar 4.3). Pada gambar 4.3 dapat dilihat dengan jelas adanya perbedaan pola difraksi antara PCT bentuk I dan II, perbedaan pola difraksi ini disebabkan karena perbedaan packing kristal antara PCT bentuk I dan II sehingga sifat mekanik dan sifat fisikokimianya dapat berbeda pula.

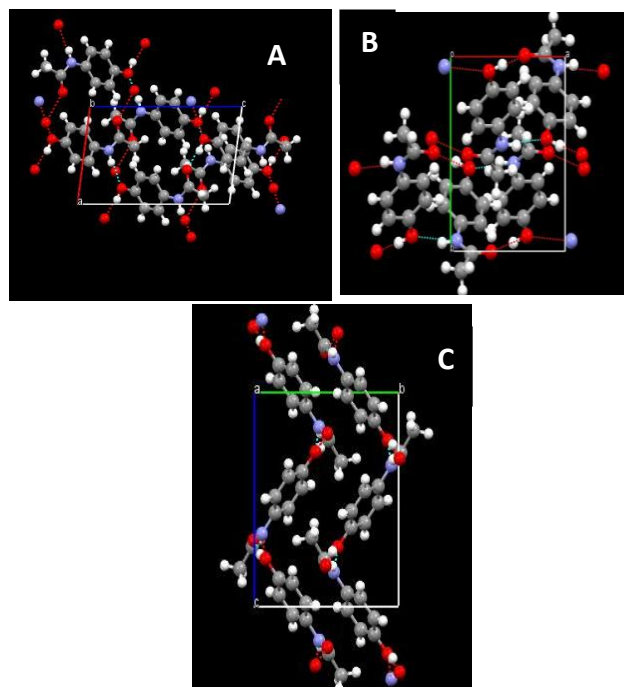
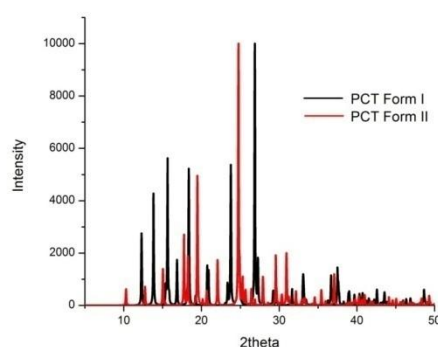
Tabel 4.1. Informasi data kristalografi PCT bentuk I dan II

Parameter	PCT bentuk I	PCT bentuk II
Sistem kristal	Monoklin	Ortorombik
Space Group	P 21/n	P b c a
a/ Å	7.0915	11.7652
b/ Å	9.2149	7.1877
c/ Å	11.6015	17.1679
α°	90	90
β°	97.8650	90
γ°	90	90
V/ Å ³	750.997	1451.8

PCT memiliki dua bentuk yaitu bentuk I dan II. Polimorf bentuk I merupakan bentuk yang umum dipasaran. Polimorf bentuk I mempunyai kompresibilitas yang jelek sehingga tidak bisa dilakukan tabletasi langsung. Bentuk II merupakan bentuk metastabil dengan struktur kristal ortorombik dan memiliki kompresibilitas yang baik (Wang dkk., 2002). Perbedaan sifat mekanik tersebut disebabkan karena perbedaan pola ikatan hidrogen yang terjadi pada packing kristal kedua bentuk polimorf PCT.

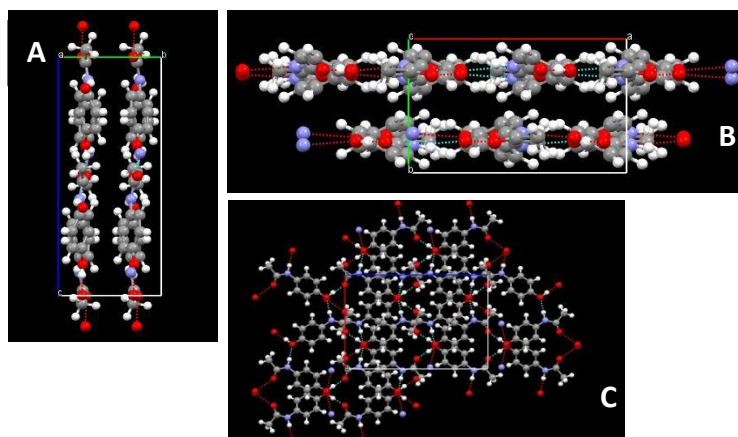
Berdasarkan gambar 4.4 dapat dilihat bahwa pada PCT polimorf bentuk I

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 PCT bentuk I memiliki sifat deformasi plastis yang buruk, hal ini disebabkan karena tidak adanya bidang geser (slip plane) pada packing kristal PCT bentuk I yang mengakomodasi terjadinya deformasi plastis. Keberadaan ikatan hidrogen dengan pola 3 dimensi ini menyebabkan kristal PCT bentuk I dapat diprediksi memiliki sifat tabletasi yang buruk.



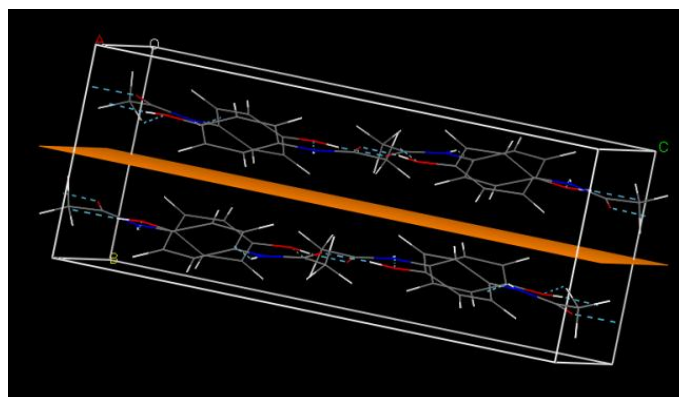
Gambar 4.4

ikatan hidrogen pada *packing* kristal PCT bentuk I. A) view axis a, B) view axis b, C) view axis c



Gambar 4.5

ikatan hidrogen pada *packing* kristal PCT bentuk II, A) view axis a, B) view axis b, C) view axis c



Gambar 4.6

Prediksi bidang geser (*slip plane*) pada kristal PCT bentuk II

Packing kristal pada PCT bentuk II 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 kristal PCT bentuk II terdapat pada bidang (0 2 0).

KESIMPULAN DAN SARAN

Perbedaan sifat mekanik dari PCT polimorf bentuk I dan II disebabkan karena perbedaan pada packing kristalnya. Kristal PCT bentuk I memiliki pola ikatan hydrogen secara 3 dimensi sehingga pada

packing kristalnya tidak memiliki bidang geser (*slip plane*) yang menyebabkan kristal PCT bentuk I memiliki sifat plastisitas yang buruk dan tahan untuk terjadi deformasi ketika diberi tekanan (stress). Kristal PCT bentuk II memiliki pola ikatan hidrogen secara 2 dimensi yang datar. Pola seperti ini menyebabkan kristal PCT bentuk II 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 Cocystal, *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 Cocystal 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 Cocystal, *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 Cocystal 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 Ekipien 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.