

KOMPARASI NILAI KOEFISIEN PARTISI TEORITIK BERBAGAI SENYAWA OBAT DENGAN METODA HANCSH-LEO, METODA REKKER DAN PENGGUNAAN PROGRAM ClogP

Iqmal Tahir
Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria
Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRACT

Determination of partition coefficient (P) of such drug compounds as a product of isolation from the plant or a synthetic product, is important in chemistry and pharmacy field. P is a ratio of concentration of the substance between two immiscible solvent (*n*-octanol/water system). Usually P or $\log P$ can be determined experimentally but today it is known that $\log P$ consists of the contribution of the each chemical fragmental using empirical parameter. There are many methods to calculate theoretical $\log P$ which are Hansch-Leo Method and Rekker Method. $\log P$ can be calculated also using computer by applying software ClogP. We has calculated and compared $\log P$ of several drug compounds by using these three methods. Procedure of calculation using this software are making input file that is decoding of chemical structure in SMILES format, building two dimensional structure and checking the structure, determine all of the fragments and calculation $\log P$ as the sum of the cross product between number of fragment with empirical fragmental's parameter. Each calculational $\log P$ is compared with experimental $\log P$ with regres linear analysis.

The result show that calculations of $\log P$ using ClogP software has better accuracy relatively than both methods.

Key words: partition coefficient, synthetic product, SMILES format

ABSTRAK

Penentuan koefisien partisi (P) dari suatu senyawa obat hasil isolasi dari tanaman obat atau hasil sintesis cukup penting dilakukan untuk keperluan karakterisasi dan prediksi aktivitas biologis senyawa tersebut. Parameter P didefinisikan sebagai rasio konsentrasi obat pada pelarut *n*-oktanol dan air. Pada mulanya, P harus ditentukan secara eksperimen dan kemudian diketahui bahwa P secara empiris dapat dihitung dengan jumlah kontribusi dari fragmen-fragmen penyusun struktur senyawa kimia tersebut. Perhitungan P dapat dilakukan dengan mengetahui suatu parameter empirik yang terkait. Berdasarkan parameterisasi suatu fragmen maka terdapat beberapa metoda perhitungan $\log P$ yaitu metoda Hansch-Leo dan metoda Rekker. Saat ini terdapat paket program ClogP untuk perhitungan nilai $\log P$ dengan komputer. Pada penelitian ini telah dilakukan uji perbandingan nilai $\log P$ teoritik berbagai senyawa obat hasil perhitungan sistem Leo-Hansch dan penggunaan program komputer ClogP. Perhitungan menggunakan paket program ClogP dilakukan dengan prosedur meliputi pembuatan file dari input struktur senyawa berupa pembuatan kode SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System), pembentukan struktur dua dimensional senyawa dan konfirmasi bentuk struktur, penentuan fragmen kimia dan perhitungan harga koefisien partisi yang dinyatakan sebagai $\log P$. Analisis komparasi menggunakan analisis regresi linear terhadap $\log P$ perhitungan untuk masing-masing metoda terhadap $\log P$ eksperimen yang diperoleh dari literatur.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa untuk perhitungan $\log P$ menggunakan paket program ClogP memiliki tingkat penyimpangan yang lebih kecil dari pada perhitungan menggunakan metoda Hansch-Leo dan metoda Rekker. Penentuan $\log P$ dengan program tersebut juga lebih praktis dan dapat dilakukan dengan cepat untuk memperoleh data $\log P$ yang cukup akurat.

Kata kunci: koefisien partisi, senyawa sintesis, SMILES.

PENDAHULUAN

Eksplorasi tanaman obat Indonesia guna memperoleh senyawa aktif obat saat ini terus dilakukan dari berbagai kalangan. Riset yang dikembangkan meliputi tahapan isolasi senyawa dan kemudian dikembangkan sintesis senyawa turunan lebih lanjut. Riset ini akan membutuhkan pengujian kimiawi dan klinik untuk karakterisasi

sifat-sifat fisik dan kimiawi senyawa. Salah satu sifat yang banyak digunakan dalam hal ini adalah parameter koefisien partisi (P).

Harga koefisien partisi suatu senyawa obat didefinisikan sebagai kadar keseimbangan monomerik senyawa dalam fase non polar dibagi dengan kadar dalam fase polar. Pada bidang kimia medisinal, parameter koefisien partisi (P)

atau harga logaritmik koefisien partisi ($\log P$) digunakan pada studi hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas suatu obat dengan metoda Hansch (Geurt dan Richards, 1995). Hal ini karena dapat menunjukkan karakter transport dan interaksi dengan fase diam yang terkait, yaitu digunakan untuk mengetahui proses transport yang didistribusikan oleh darah dalam tubuh (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Penentuan koefisien partisi secara eksperimen dilakukan dengan cara pendistribusian senyawa dalam jumlah tertentu ke dalam sistem keseimbangan termodinamik antara dua pelarut yang berbeda kepolaran yaitu pelarut n-oktanol dan air (Sardjoko, 1993). Penentuan konsentrasi senyawa dalam senyawa organik dapat ditentukan secara kuantitatif setelah dilakukan teknik peminatan fisik. Kendala yang dihadapi adalah harga pelarut organik yakni n-oktanol yang sangat mahal. Selain itu biaya analisis konsentrasi senyawa dalam kedua pelarut juga cukup mahal dan waktu yang dibutuhkan relatif cukup lama.

Pada awal perkembangan penentuan $\log P$ teoritik diketahui bahwa $\log P$ dapat dihitung dengan penentuan parameter π (tetapan hidrofobik) yaitu metoda Hansch - Fujita. Perkembangan ilmu kimia lebih lanjut

Dasar perhitungan $\log P$ dengan program ClogP adalah berdasarkan persamaan :

$$\log P = \sum_{i=1}^n p_i N_i \quad (1)$$

dimana p_i adalah parameter empirik yang terkait dengan fragmen N_i , sedangkan n adalah jumlah fragmen kimia yang terdapat pada senyawa. Untuk perhitungan yang dilakukan pada penelitian ini maka parameter empirik yang dilibatkan seperti tertera pada tabel 1. Apabila perhitungan dilakukan dengan menggunakan suatu program komputer maka komputer harus mampu mengidentifikasi fragmen-fragmen yang

menjumpai fenomena bahwa $\log P$ secara empiris dapat ditentukan dengan menghitung kontribusi dari fragmen-fragmen (tetapan f) penyusun struktur senyawa kimia tersebut (metoda Rekker). Untuk tiap fragmen dikalikan dengan suatu parameter empirik dan kemudian dijumlahkan sehingga diperoleh harga total untuk satu molekul maka akan diperoleh harga $\log P$ pendekatan. Oleh karena itu P dapat dihitung setelah dapat ditentukan parameter empirik yang terkait dengan tiap-tiap fragmen kimia. Selanjutnya Hansch-Leo memaparkan sistem fragmental baru untuk perhitungan $\log P$ dengan berdasarkan harga tetapan π dan f . Masing-masing metoda akan memberikan harga $\log P$ pendekatan yang harus diuji tingkat akurasi untuk beberapa senyawa termasuk untuk senyawa obat.

Mengingat keragaman dan jumlah fragmen kimia yang cukup banyak maka diperlukan piranti yang dapat mempercepat perhitungan dan hal ini dapat diatasi dengan bantuan komputer. Dengan menggunakan sarana penyimpanan ingatan dan bahasa pemrograman yang memadai pada komputer maka parameter-parameter empiris dapat disimpan dan dapat digunakan untuk perhitungan harga $\log P$ teoritis tersebut secara lebih cepat.

terdapat dalam suatu senyawa kimia. Untuk itu paket program ClogP harus membutuhkan sistem input yang khusus berupa data struktur kimia yang ditulis dalam bentuk kode SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*). Sistem pengkodean ini dapat dikatakan penyederhanaan dari sistem rumus kimia yang akan digunakan pada program Clog P ini (Kubinyi, 1993). Berkat fasilitas kode SMILES

ini maka program mampu mengidentifikasi tiap-tiap fragmen yang ada pada suatu struktur senyawa. Pengkajian menggunakan fasilitas program tersebut perlu dikembangkan dengan optimal bagi para ahli kimia di Indonesia.

Sistem pengkodean SMILES dapat dikatakan penyederhanaan dari sistem rumus kimia. Aturan yang digunakan dalam SMILES ini secara ringkas adalah : (i). Menggunakan simbol-simbol atom seperti biasa; (ii). Ikatan tidak perlu dituliskan kecuali ikatan rangkap; (iii) Percabangan dilakukan dengan menggunakan tanda kurung; dan (iv) Pemulisan bentuk cincin dilakukan dengan pemutusan satu

ikatan untuk tiap cincin. Dengan keempat aturan tersebut, dapat digunakan untuk menggambarkan lebih dari 98% senyawa kimia yang ada di dunia (Anonim, 1998).

Untuk mengkaji akurasi dari berbagai metoda penentuan nilai log P maka perlu dilakukan komparasi metoda tersebut dan dicobakan untuk perhitungan log P dari berbagai senyawa obat. Pada penelitian ini dilakukan untuk 17 senyawa obat yang dipilih secara acak dan berdasarkan ketersediaan nilai log P eksperimen standar yang diperoleh dari suatu literatur.

Tabel 1. Koefisien empirik program ClogP untuk berbagai fragmen kimia

Fragmen kimia	Parameter empirik
Fragmen atom karbon terisolasi alifatis	0,195
Fragmen atom karbon terisolasi aromatis	0,130
Fragmen atom hidrogen pada atom C terisolasi	0,225
Fragmen ikatan	-0,120
Fragmen percabangan	-0,130
Fragmen alkil siklis	-0,090
Fragmen ikatan rangkap dua	-0,030
Fragmen ikatan rangkap tiga	-0,450

Lanjutan Tabel 1.

Fragmen gugus alkohol/hidroksi	-1,640
Fragmen gugus aldehid	-1,100
Fragmen gugus karbonil	-1,840
Fragmen gugus karboksilat	-1,070
Fragmen gugus eter	-0,610
Fragmen gugus amina primer	-1,540
Fragmen gugus amina sekunder	-2,150
Fragmen gugus amina tersier	-2,110
Fragmen gugus amida	-2,110
Fragmen fluorida	-0,380
Fragmen khlorida	0,060
Fragmen bromida	0,200
Fragmen iodida	0,590
Senyawa formaldehid	-1,640
Senyawa asam format	-0,540
Senyawa glisin	-3,210
Interaksi ikatan hidrogen	0,070
Interaksi potensial	0,180
Interaksi ortonormal	-0,250
Interaksi halogen	0,600

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut :

1. Dapat menggunakan paket program ClogP untuk memprediksi harga koefisien partisi beberapa senyawa obat.
2. Mengkaji perbedaan nilai log P hasil perhitungan dengan metoda Hansch-Leo, metoda Rekker dan menggunakan program ClogP.
3. Mempopulerkan metoda perhitungan log-P dengan bantuan komputer untuk mempercepat penentuan dan menekan biaya operasional riset terkait.

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Materi yang dikaji untuk penelitian ini meliputi struktur senyawa-senyawa obat dengan rincian selengkapnya pada tabel 2. Pemilihan dilakukan dengan pertimbangan keberadaan data perbandingan yang dimiliki senyawa meliputi data eksperimen, data hasil perhitungan dengan metoda Hansch-Leo dan metoda Rekker. Seluruh data diperoleh dari literatur Sardjoko (1993).

Tabel 2. Struktur senyawa obat yang dikaji

No	Nama	Keterangan aktivitas
1	difenhidramin	antihistamin
2	5,5-difenil asam barbiturat	—
3	fenitoe	antikonsulvan
4	atropin	antikolinergic
5	klorpromazina	antiemetik
6	diazepam	sedatif
7	kloramfenikol	antibakteri
8	amphisilin	antibakteri
9	klorothiazida	diuretik
10	prkainamida	<i>Cardiac depressant</i>
11	propranolol	Antiaritmik beta bloker

Lanjutan Tabel 2.

12	tetrakaine	Anestetik topikal
13	trimetrofin	antibakteri
14	papaverin	<i>Smooth muscle relaxant</i>
15	haloperidol	antipsychotic
16	imipramine	antidepresan
17	lidocaine	Anestetik topikal

Peralatan yang digunakan meliputi perangkat lunak kimia : ClogP for Window versi 2.0 dan perangkat lunak statistik : Statsoft for Window. Untuk keperluan perhitungan digunakan perangkat keras : PC Pentium Pro 200 RAM 64 MB

Prosedur Penelitian

Pembuatan file input dilakukan dengan menggunakan aplikasi Notepad yang tersedia pada sistem operasi komputer berbasis Window

Setiap struktur dikodekan menggunakan sistem penulisan SMILES. Selanjutnya hasil pengkodean struktur satu per satu digunakan sebagai input program ClogP untuk perhitungan harga koefisien partisi.

Setiap kode SMILES yang mewakili suatu struktur dimasukkan pada window input file dan kemudian diklikkan perintah perhitungan program. Program ClogP akan mengidentifikasi fragmen kimia yang ada dan

dilanjutkan dengan pembuatan struktur kimia dua dimensional yang ditunjukkan pada suatu window tambahan. Struktur yang ditunjukkan dicek kesesuaian dengan input file yang diinginkan. Selanjutnya dilakukan perhitungan log P berdasarkan kontribusi lipofilitas dari tiap-tiap fragmen yang ada.

Analisis Hasil

Semua data pembandingan meliputi data log P hasil perhitungan dengan metoda Rekker dan metoda Hansch-Leo diperoleh dari literatur. Evaluasi hasil perhitungan dikaji dengan analisis statistik dengan metoda regresi linear biasa. Tingkat akurasi ditentukan dari parameter standar deviasi (SD), koefisien korelasi (r) dan nilai F, serta penyajian grafik log $P_{\text{perhitungan}}$ vs log $P_{\text{eksperimen}}$. Analisis dilakukan terhadap nilai log P hasil perhitungan menggunakan metoda Hansch-Leo terhadap log P eksperimen, log P hasil perhitungan menggunakan metoda Rekker terhadap log P eksperimen dan log P hasil

perhitungan menggunakan program Clog P terhadap log P eksperimen.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Untuk perhitungan dengan menggunakan paket program Clog P maka dibutuhkan kode SMILES untuk 17 senyawa obat tersebut. Pada tabel 3 disajikan kode SMILES dari seluruh struktur senyawa yang digunakan pada penelitian ini. Selanjutnya hasil perhitungan log P disajikan pada tabel 4 berupa log P perhitungan yang diperoleh dari tiga metoda perhitungan. Log P perhitungan dengan metoda Hansch-Leo dan metoda Rekker diperoleh dari literatur dinyatakan sebagai log $P_{\text{Hansch-Leo}}$ dan log P_{Rekker} sedangkan log P yang dilakukan pada penelitian ini dinyatakan dengan log P_{ClogP} . Pada tabel 4 tersebut juga diberikan harga log P standar yang diperoleh dari literatur dan dinyatakan sebagai log P_{standar} . Urutan senyawa pada tabel tersebut tidak memiliki arti khusus terhadap jenis dan sifat obat.

Tabel 3. Kode SMILES dari 17 senyawa obat

Senyawa No	Kode SMILES
1	<chem>c1ccccc1C(c2ccccc2)OCCN(C)C</chem>
2	<chem>c1ccccc1C2(c3ccccc3)C(=O)NC(=O)NC2(=O)</chem>
3	<chem>c1ccccc1C2(c3ccccc3)C(=O)NC(=O)N2</chem>
4	<chem>C1C(N2(C)CCC2CC1)OC(=OC(CO)c3ccccc3</chem>
5	<chem>c12ccccc2Sc3ccc(Cl)cc3N1CCCN(C)C</chem>
6	<chem>c12ccc(C)cc1CC(c3ccccc3)=NCC(=O)N(C)2</chem>
7	<chem>OCC(NC(=O)C(Cl)C)C(O)c1ccc(cc1)N(=O)=O</chem>
8	<chem>c1ccccc1C(N)CC(=O)NC2C3SC(C)C(C)C(=O)N3C2=O</chem>
9	<chem>NS(=O)(=O)c2cc1c(N=CNS1(=O)=O)cc2Cl</chem>
10	<chem>CCN(CC)CCNC(=O)c1ccc(N)cc1</chem>
11	<chem>C12ccccc2cccc1OCC(O)CNC(C)C</chem>
12	<chem>CCCCNc1ccc(cc1)C(=O)OCCN(C)C</chem>
13	<chem>COc2cc(Cc1cno(N)nc1N)cc(OC)c2OC</chem>
14	<chem>Coc2ccc(Cc1ccc2oc(OC)c(OC)cc12)cc3OC</chem>
15	<chem>OC2(CCN(CCCC(=O)c1ccc(F)cc1)CC2)c3ccc(Cl)cc3</chem>
16	<chem>CN(C)CCCN2c1ccccc1CCc3ccccc23</chem>
17	<chem>CCN(CC)CC(=O)Nc1c(C)cccc1C</chem>

Tabel 4. Rekapitulasi nilai log P

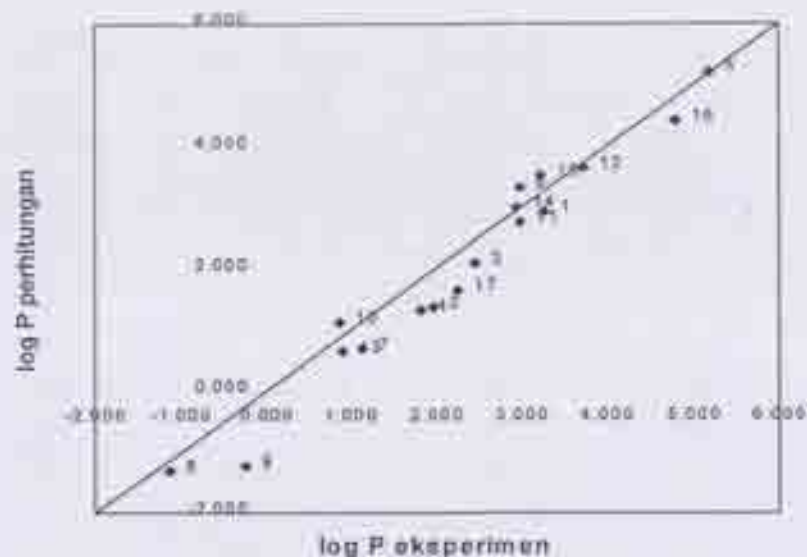
Senyawa No	Log P _{eksperimen}	Log P _{Hansch-Leo}	Log P _{Hatae}	Log P _{ClogP}
1	3,270	2,930	3,410	3,362
2	1,960	1,370	1,230	1,875
3	2,470	2,090	2,760	2,085
4	1,830	1,320	1,880	1,319
5	3,190	3,200	3,100	3,201
6	2,990	3,320	3,180	3,163
7	1,140	0,690	0,320	0,687
8	-1,130	-1,300	0,930	-1,249
9	-0,240	-1,240	-0,680	-0,308
10	0,880	1,110	1,110	1,227
11	2,980	2,750	3,460	2,753
12	3,730	3,650	3,350	3,654
13	0,910	0,660	-0,070	0,952
14	2,950	3,000	4,510	3,373
15	3,230	3,520	3,570	3,520
16	4,800	4,410	4,430	4,413
17	2,260	1,630	3,400	1,983

Pada Tabel 3, terlihat harga log P memiliki harga yang berikisar antara -1,1 sampai 4,8. Semakin besar nilai log P maka senyawa ditunjukkan akan cenderung pada fase non polar daripada pada fase polar. Hal ini memiliki arti fisik bahwa senyawa-obat tersebut akan lebih berinteraksi pada reseptor (fase non polar relatif terhadap darah/air) dalam tubuh secara relatif dibandingkan interaksi terhadap darah (fase polar/air). Hal ini menunjukkan bahwa proses distribusi senyawa untuk mencapai reseptor akan memerlukan waktu lebih lama. Untuk senyawa yang memiliki nilai log P berharga negatif, senyawa tersebut cenderung pada fase polar. Nilai log P negatif diperoleh karena rasio $C_{p, darah}/C_{p, air}$ kurang dari 1 sehingga harga logaritmik dari angka tersebut menjadi negatif. Penandaan tanda positif dan negatif ini sekaligus

memisahkan tingkat kepolaran senyawa secara otomatis.

Perhitungan metoda Hansch-Leo

Perhitungan log P yang dilakukan dengan menggunakan metoda Hansch-Leo menghasilkan data seperti yang disajikan pada tabel 4 dan secara grafik diberikan pada gambar 1 berikut. Grafik tersebut menyatakan hubungan antara nilai log P hasil perhitungan metoda Hansch-Leo terhadap log P eksperimen. Hubungan tersebut dianggap memenuhi hubungan linearistik karena secara ideal seharusnya log P_{Hansch-Leo} harus sama dengan log P_{eksperimen}. Pada gambar dibuat suatu garis lurus $Y = X$ yang secara ideal menggambarkan hubungan yang harus dipenuhi tersebut dengan notasi $Y = \log P_{Hansch-Leo}$ dan $X = \log P_{eksperimen}$.



Gambar 1. Grafik $\log P_{\text{Hitachi-Lee}}$ vs $\log P_{\text{Eksperimen}}$

Data hubungan yang diperoleh sebenarnya diwakili oleh persamaan garis lurus yang mendekati persamaan ideal tersebut. Persamaan tersebut secara matematis dinyatakan dalam hubungan $Y = 1,070.X - 0,404$. Persamaan regresi ini memiliki parameter statistik berupa koefisien korelasi (r) sebesar 0,982, nilai standar deviasi (SD) sebesar 0,347 dan nilai $F(17,15) = 415,312$. Angka 17 pada nilai F menyatakan jumlah data dan angka 15 menyatakan jumlah derajat kebebasan yang digunakan.

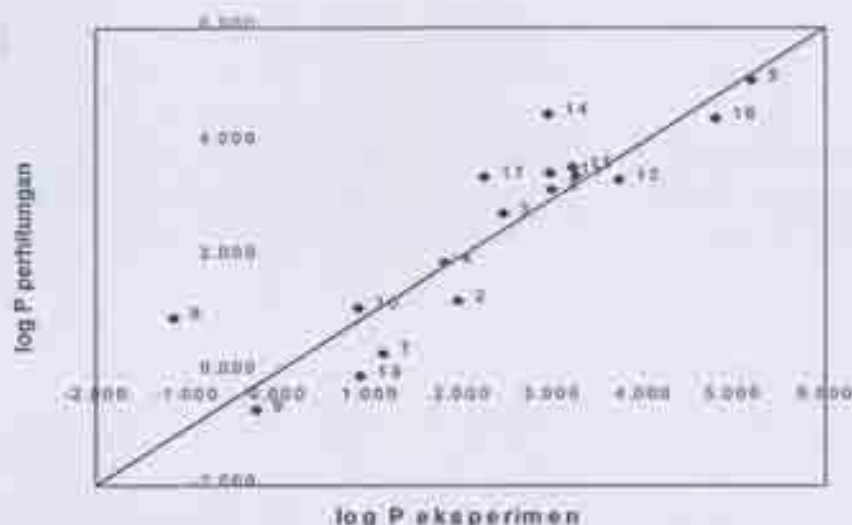
Pada gambar terlihat bahwa hanya satu data yang terlihat cukup menyimpang yaitu senyawa no 9 (klorotiazida). Nilai $\log P_{\text{Eksperimen}}$ senyawa ini adalah -0,240, sedangkan nilai $\log P_{\text{Hitachi-Lee}}$ -1,240. Perbedaan nilai yang tinggi ini diduga karena parameter empirik yang digunakan tidak cukup akurat untuk kasus dengan gugus azida ini. Namun hal ini masih perlu dikaji lebih mendalam.

Perhitungan metoda Rekker

Untuk perhitungan $\log P$ dengan metoda Rekker, data disajikan secara grafik pada gambar 2. Persamaan garis sesungguhnya yang

menyatakan hubungan $\log P_{\text{Rekker}}$ dan $\log P_{\text{Eksperimen}}$ adalah persamaan regresi $Y = 0,918.X + 0,334$. Parameter statistika yang terkait adalah $r = 0,882$, $SD = 0,835$ dan $F(17,15) = 52,879$.

Apabila ditinjau dari nilai F , secara statistik data itu masih signifikan, akan tetapi relatif tidak cukup kuat untuk meyakinkan hubungan regresi tersebut. Pada grafik juga terlihat jelas bahwa beberapa data menunjukkan penyimpangan prediksi yang cukup besar antara lain senyawa-senyawa no 2, 7, 8, 9, 13, 14 dan 17. Bahkan untuk senyawa no 8 (ampisilin) dan senyawa no 13 (trimetrofin), takiran penyimpangan yang dihasilkan dengan metoda Rekker ini cukup besar. Senyawa ampisilin sesungguhnya lebih cenderung pada fase polar namun diprediksikan pada fase non polar. Sebaliknya senyawa trimetrofin yang cenderung pada fase non polar diprediksikan pada fase polar. Pemilihan parameter pada metoda Rekker ini juga tidak semuanya akurat untuk semua gugus-gugus fungsional tertentu. Hal inilah yang diduga menyebabkan akurasi prediksi nilai $\log P$ tidak cukup tinggi.



Gambar 1. Grafik log P_{hitung} vs log $P_{\text{eksperimen}}$

Perhitungan ClogP

Untuk perhitungan menggunakan program ClogP ini, data disajikan secara grafik pada gambar 3. Sebaran data terlihat cukup mendekati garis ideal $Y = X$.

Persamaan garis yang sesungguhnya dinyatakan dengan hubungan $Y = 1,007.X - 0,088$ dengan parameter regresi $r = 0,986$, $SD = 0,289$ dan $F(17,15) = 528,327$. Secara umum penyimpangan data juga tidak terlalu besar untuk

seluruh senyawa. Senyawa-senyawa yang dengan dua metoda sebelumnya mengalami penyimpangan, untuk hasil perhitungan dengan metoda ini relatif mendekati data hasil eksperimen.

Pembahasan Umum

Secara lengkap data di atas direkapitulasikan kembali dalam tabel 5 berikut yang merupakan ringkasan persamaan regresi dan parameter statistik yang terkait.

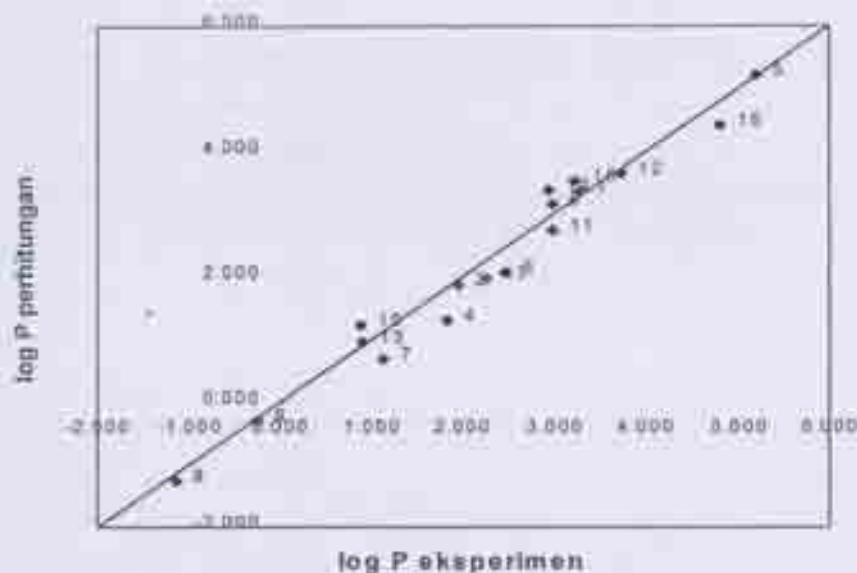
Tabel 5. Ringkasan analisis regresi linear untuk tiga metoda.

No	Metoda	Persamaan regresi	r	SD	F(17, 15)
1	Hansch-Leo	$Y = 1,070.X - 0,404$	0,982	0,347	415,312
2	Rekker	$Y = 0,918.X + 0,344$	0,882	0,835	52,879
3	ClogP	$Y = 1,007.X - 0,088$	0,986	0,289	528,327

Catatan: X = harga log $P_{\text{eksperimen}}$ dan Y = harga log $P_{\text{perhitungan}}$

Secara umum data menunjukkan bahwa harga log $P_{\text{perhitungan}}$ yang diperoleh dengan menggunakan paket program ClogP sudah dapat mendekati harga log $P_{\text{eksperimen}}$. Hal ini telah dibuktikan untuk berbagai senyawa obat yang

diuji pada penelitian ini. Data yang relatif baik adalah untuk senyawa obat meskipun untuk senyawa yang lain masih menunjukkan akurasi perhitungan yang tetap baik.



Gambar 1. Grafik $\log P_{\text{ClogP}}$ vs $\log P_{\text{eksperimental}}$

Apabila ditinjau dari perbandingan persamaan regresi seperti yang terdapat pada tabel 5, maka perhitungan dengan program ClogP akan relatif lebih baik. Nilai slope yang ditunjukkan merupakan harga yang paling mendekati nilai 1 (nilai slope untuk persamaan regresi garis ideal) dan demikian juga nilai intersep yang diperoleh merupakan harga yang paling mendekati nilai 0 (nilai intersep untuk persamaan regresi garis ideal). Demikian juga untuk parameter statistik yang lain, untuk hasil yang diberikan dengan menggunakan program ClogP ini relatif lebih baik dibandingkan dengan metoda perhitungan lainnya. Nilai koefisien korelasi untuk hasil yang diperoleh dari program ClogP relatif yang paling mendekati nilai 1. Nilai penyimpangan yakni harga SD metoda tersebut juga relatif paling kecil.

Untuk harga F perhitungan yang digunakan sebagai parameter signifikansi populasi data dari ketiga metoda dengan jumlah data dan jumlah variabel bebas yang sama maka nilai F hasil program ClogP memiliki nilai yang paling tinggi. Hal ini berarti hubungan regresi

yang paling signifikan adalah dengan menggunakan program ClogP. Ditinjau dari nilai F ini maka secara berturut-turut, tingkat kelayakan metoda yang dapat diterima adalah perhitungan dengan menggunakan program ClogP, metoda Hansch-Leo dan Metoda Rekker.

Dari uraian di atas maka dapat diketahui bahwa perhitungan log P dengan berdasarkan fragmentasi kimiawi yang digunakan pada program ClogP akan menghasilkan data yang lebih bermanfaat. Cara ini telah dibuktikan manfaatnya untuk memprediksi nilai log P berbagai senyawa organik dari kelas hidrokarbon dengan gugus fungsional bervariasi (Tahir dan Setiaji, 1999). Oleh karena itu bagi para ahli farmasi di dalam melakukan karakterisasi suatu senyawa obat hasil isolasi dari tumbuhan obat dan hasil sintesis senyawa turunannya, dianjurkan menggunakan program ClogP ini sebagai alternatif untuk penentuan nilai koefisien partisi secara teoritis. Hasil data koefisien partisi yang diperoleh akan dapat bermanfaat untuk berbagai riset lebih lanjut.

dari suatu senyawa, akan tetapi pemakaian yang teratur untuk mengkonversi struktur suatu senyawa kimia menjadi kode SMILES ini akan menjadikan lebih mudah. Para pemula dapat mempelajari teknik penulisan kode SMILES ini dan dengan dibantu latihan sehingga diharapkan dapat segera memiliki kemampuan untuk menulis kode tersebut.

Penulisan kode SMILES tidak ada aturan lain secara baku kecuali empat aturan dasar seperti yang dikemukakan pada manual program (Anonim, 1998). Oleh karena itu untuk suatu senyawa obat dimungkinkan penulisan kode SMILES lebih dari satu bentuk. Hal itu tidak menjadi masalah asal kode SMILES sudah mencerminkan representasi dari struktur senyawa secara benar. Konfirmasi penulisan kode ini bisa dilakukan pada saat perhitungan yaitu dengan konfirmasi struktur dua dimensi dari senyawa yang ditampilkan pada window program apakah sudah sesuai dengan yang diinginkan.

Saat ini sebenarnya juga terdapat program komputer yang dapat digunakan untuk melakukan perhitungan nilai log P yakni program ChemPlus untuk versi program HyperChem versi 5.0 atau sebelumnya. Prinsip yang digunakan pada program ini adalah berdasarkan metoda parameter atomik seperti yang diuraikan oleh Ghose, Pritchett dan Crippen. Perbandingan terhadap metoda ini belum dapat dilakukan karena prinsip perhitungan ini tidak diuraikan secara detail.

2. Untuk penerapan pada penentuan nilai koefisien partisi dari suatu senyawa obat hasil isolasi dari tumbuhan obat atau produk sintesis senyawa turunannya, dapat dilakukan dengan menggunakan program ClogP hanya setelah diketahui proses identifikasi struktur kimia terlebih dahulu.

DAFTAR PUSTAKA

- a) Anonim, 1998, ClogP Manual version 2.0, BioByte Corp, The QSAR Specialist, Claremont.
- b) Kubinyi, H., 1993, QSAR : Hansch Analysis and Related Approach, hal 30-32, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- c) Purcell, W.P., Bass, G.E., Clayton, J.M., 1973, Strategy of Drug Design : A Guide to Biological Activity, John Wiley and Sons, New York.
- d) Sardjoko, 1993, Rancangan Obat, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- e) Siswandono dan Soekardjo, B., 1995, Kimia Medisinal, hal 138-140, Airlangga University Press, Surabaya.
- f) Tahir, I. Setiaji, B., 1999, Penentuan Nilai Koefisien Partisi Senyawa Hidrokarbon C₇-C₈ Dengan Penelusuran Kode SMILES, Prosiding Seminar Nasional Kimia Organik, Yogyakarta.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Rektor UGM yang telah memberikan dana penelitian ini melalui proyek penelitian dengan dana MAK5250 tahun 1999/2000.