

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Malaria adalah salah satu penyakit infeksi terbesar di dunia. Angka kematian dari 300-500 juta penduduk mencapai 1,5 – 2,7 juta per tahun (Hafid *et al.*, 2011). Parasit yang bertanggung jawab dalam penyakit ini adalah *Plasmodium falciparum*. *P. falciparum* dapat membunuh pasien dalam hitungan jam. Terapi penyakit ini biasanya menggunakan golongan kuinolon seperti kloroquin, quinin, mefloquin, dan lain – lain. Sudah banyak penelitian yang dikembangkan sebagai alternatif kloroquin, terutama artemisin. Artemisin adalah produk alam yang ditemukan dari daun *Artemisia annua* (qianghao), tanaman herbal China yang sering digunakan untuk pengobatan malaria (Sreevidya *et al.*, 2009).

Artesunat, derivat dari artemisin adalah suatu obat antimalarial yang memiliki bioaktivitas yang bagus dan toksisitas yang rendah. Metabolit aktif dari artesunat, yaitu dihidroartemisin ampuh untuk membunuh *schizon* yang ada dalam darah dengan cara meningkatkan *stress* oksidatif pada tahap *inta-erythrocytic* dari parasit. Akitivitas artesunat adalah untuk strain parasit yang telah resisten terhadap terapi kloroquin (Sreevidya *et al.*, 2009). Artesunat di dalam *biopharmaceuticals classification system* (BCS) masuk kelas II. BCS kelas II berarti artesunat memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan permeabilitas yang bagus (Setyawan *et al.*, 2013). Hal ini merupakan salah satu permasalahan yang dihadapi industri farmasi yang selanjutnya akan mempengaruhi rute pemberian suatu obat. Selain itu juga hal ini akan mempengaruhi bioavaibilitas suatu obat di dalam tubuh (Alatas *et al.*, 2006).

Kelarutan adalah salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam memprediksi derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air seringkali menunjukkan bioavaibilitas rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu pada proses absorpsi obat (Zaini *et al.*, 2011).

Berbagai metode banyak dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat seperti pembuatan dispersi padat, pembentukan *prodrug*, kompleks inklusi obat dengan pembawa, modifikasi senyawa menjadi bentuk garam, solvat dan pembentukan kokristal. Salah satu metode yang sederhana dan sering digunakan adalah dengan pembentukan kokristal. Rekayasa kristal diharapkan akan meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat – obat yang sukar larut (Zaini *et al.*, 2011).

Kokristal adalah material padat yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda dan dihubungkan oleh ikatan antar molekul seperti ikatan hidrogen (Zaini *et al.*, 2011). Kokristal menggunakan prinsip-prinsip rekayasa kristal untuk desain bentuk kristal obat-obatan dan dapat meningkatkan kelarutan mereka, bioavailabilitas, stabilitas dan sifat penting lainnya tanpa mengubah efektivitas obat (Mukherjee, 2011). Untuk membentuk kokristal dibutuhkan komponen pembentuk kokristal yang disebut sebagai koformer yang bersifat inert, dan mempunyai toksisitas rendah (Zaini *et al.*, 2011). Pembentukan kokristal bisa dilakukan dengan beberapa metode yaitu penguapan pelarut, pendinginan cepat, peleburan, penggerusan, dan pembentukan lumpuran (Chandramouli *et al.*, 2012).

Contoh koformer yang bisa digunakan adalah asam dikarboksilat, asam asetat, asam oksalat, nikotinamid dan sakarin. Dalam penelitian ini dipilih koformer nikotinamid. Nikotinamid merupakan komponen dari vitamin B. Nikotinamid telah menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan kelarutan obat lain dalam air melalui modifikasi fisika ataupun kimia (Montaseri *et al.*, 2004) salah satunya dengan pembentukan kokristal. Dalam pembentukan kokristal, nikotinamid termasuk salah satu dari tiga koformer yang aman selain sakarin dan asam asetat (Mohanachandran *et al.*, 2010).

Pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan berbagai macam metode, yaitu penguapan pelarut, pendinginan cepat, peleburan, penggerusan dan pembentukan lumpuran (Chandramouli *et al.*, 2012). Pada penelitian ini digunakan metode

pembentukan lumpuran, karena metode lumpuran mempunyai kelebihan yaitu keadaannya mendekati granulasi basah.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pembentukan kokristal artesunat menggunakan nikotinamid sebagai koformer dengan metode lumpuran. Dari penelitian tersebut berhasil terbentuk kokristal. Nikotinamid dan artesunat akan berikatan melalui ikatan hidrogen, dari strukturnya dapat dilihat bahwa ikatan tersebut akan terjadi pada satu gugus amina pada nikotinamid dan satu gugus karboksil pada artesunat. Sehingga komposisi yang digunakan adalah perbandingan ekuimolar 1:1. Kokristal tersebut telah dilakukan uji karakterisasi karakterisasi namun belum dilakukan uji laju disolusi dan kelarutan (Setyawan *et al.*,2013).

Berdasarkan latar belakang di atas, pada penelitian ini akan diteliti pengaruh pembentukan kokristal artesunat-nikotinamid dengan perbandingan ekuimolar 1:1 dengan metode lumpuran.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal artesunat-nikotinamid (1:1) yang dibuat dengan metode lumpuran terhadap laju disolusi dibanding dengan artesunat tunggal ?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal artesunat-nikotinamid (1:1) yang dibuat dengan metode lumpuran terhadap kelarutan dibanding dengan artesunat tunggal ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui :

1. Pengaruh pembentukan kokristal artesunat-nikotinamid (1:1) yang dibuat dengan metode lumpuran terhadap kelarutan artesunat
2. Pengaruh pembentukan kokristal artesunat-nikotinamid (1:1) yang dibuat dengan metode lumpuran terhadap disolusi artesunat

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pengaruh pembentukan kokristal artesunat-nikotinamid (1:1) yang dibuat dengan metode lumpuran terhadap laju disolusi dan kelarutan artesunat sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan formulasi artesunat dengan menerapkan pembentukan kokristal melalui metode lumpuran.

