

RINGKASAN

PEMBENTUKAN KO-KRISTAL ARTESUNAT-NIKOTINAMID
SEBAGAI UPAYA PENINGKATAN
EFEKTIFITAS OBAT ANTI MALARIA

Penelitian bertujuan untuk membuat ko-kristal artesunat (AR) - nikotinamid (NI) untuk meningkatkan kelarutan artesunat sehingga meningkatkan bioavailabilitas dan selanjutnya efektifitas sebagai obat antimalaria akan meningkat.

Metode penelitian dilakukan dengan membuat kokristal dengan metode pelarutan dan *slurry*. Karakterisasi fisikokimia dilakukan dengan *Hot Stage Microscope* (HSM), infrared spectroscopy (IR), analisis thermal DTA, *Powder X-Ray Diffraction* (XRD) dan *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sudah terbentuk kokristal artesunat-nikotinamid. Hal ini ditunjukkan dari hasil karakterisasi menggunakan infrared spectroscopy (IR), analisis thermal DTA, *Powder X-Ray Diffraction* (XRD) dan SEM.

Rekristalisasi kembali AR, NI dan campuran keduanya menunjukkan bentuk yang khas. AR mempunyai bentuk jarum, NI menunjukkan bentuk kristal mozaik sferulit. Terbentuk juga kristal baru pada daerah kontak kedua bahan yang menunjukkan bentuk yang berbeda dari keduanya. Bentuk kristal yang baru ini seperti serabut ini menunjukkan terbentuknya ko-kristal antara AR dan NI.

Diagram fasa ini pada perbandingan molar 50:50 dan 60:40 % menunjukkan penurunan suhu lebur dari masing- masing bahan. AR melebur pada suhu 133,6°C dan NI melebur pada suhu 142,2°C. Pada perbandingan tersebut campuran melebur pada 104,0°C dan 104,7°C. Suhu lebur ini lebih rendah dari masing-masing bahan penyusunnya.

AR mempunyai difraktogram sinar-X yang spesifik pada $2\theta = 7,7^\circ; 9,4^\circ; 12,9; 15,5$ dan $18,6^\circ$. NI mempunyai difraktogram yang spesifik pada $2\theta = 9,5^\circ; 11,3^\circ; 14,7; 19,5$ dan $22,2^\circ$. Difraktogram ko-kristal AR-NI muncul puncak difraksi baru pada $2\theta = 5,8^\circ; 17,4^\circ$ dan $17,8^\circ$ yang tidak ditemukan pada difraktogram AR dan NI pada campuran fisiknya.

Puncak transmisi pada bilangan gelombang 2976 dan 2639 cm^{-1} yang hilang merupakan pita tekukan NH_3^+ . Hilangnya uluran $\text{C}=\text{O}$ pada bilangan gelombang 1346 cm^{-1} dan tekukan $-\text{OH}$ daerah bilangan gelombang 1485 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan hidrogen antara AR dan NI akibat terbentuknya ko-kristal yang dibuat dengan metode pelarutan. Ko-kristal yang dibuat dengan metode *slurry* hanya menunjukkan hilangnya gugus NH_3^+ pada bilangan gelombang 2639 cm^{-1} .

Hasil pengamatan fotomikrograf SEM menunjukkan ko-kristal yang dibuat dengan metode pelarutan menghasilkan agregat campuran AR-NI yang lebih homogen dibandingkan dengan ko-kristal yang dibuat secara *slurry*.

Kesimpulan penelitian ini adalah ko-kristal artesunat-nikotinamid sudah terbentuk melalui metode pembuatan pelarutan dan *slurry*, hal ini dapat dibuktikan melalui karakterisasi menggunakan analisis termal DTA, difraksi sinar-X serbuk dan spektroskopi infra merah. Ko-kristal AR-NI yang terbentuk memberikan karakteristik fisikokimia yang berbeda dibandingkan dengan bahan awalnya. Ko-kristal yang dibuat dengan metode pelarutan memberikan energi peleburan yang lebih rendah dan komposisi kristal yang lebih homogen.

Recana penelitian selanjutnya adalah melakukan validasi metode analisis menggunakan HPLC untuk mendapat kondisi yang sesuai untuk penentuan kadar artesunat di dalam campuran artesunat-nikotinamid. Setelah di dapatkan kondisi penentuan kadar yang sesuai akan dilakukan uji kelarutan terhadap artesunat, campuran fisik artesunat-nikotinamid dan hasil ko-kristal artesunat-nikotinamid. Uji *invitro* terhadap antimalaria dapat dilakukan dengan membandingkan antara artesunat dengan hasil ko-kristal yang telah dibuat.



SUMMARY

FORMATION OF COCRYSTAL ARTESUNATE - NICOTINAMIDE
IMPROVEMENT AS EFFECTIVENESS OF ANTIMALARIA DRUG

The research aims to create a co - crystal artesunate (AR) - nicotinamide (NI) to improve the solubility and bioavailability of artesunate thus further improving the effectiveness as an antimalarial drug will increase .

Methods of research done by making kokristal by solvent method and slurry . Physicochemical characterization performed by Hot Stage Microscope (HSM) , infrared spectroscopy (IR) , thermal analysis DTA , X - Ray Powder Diffraction (XRD) and Scanning Electron Microscope (SEM).

The results showed that artesunate was formed kokristal - nicotinamide . It is shown from the results of characterization using infrared spectroscopy (IR) , thermal analysis DTA , X - Ray Powder Diffraction (XRD) and SEM . Recrystallization re AR , NI , and a mixture of both showed a distinctive shape . AR has a needle shape , NI showed mosaic crystal form spherulite . Also formed new crystals on contact both materials show different forms of both. This new crystal form such fibers showed co - crystal formation between AR and NI . Recrystallization of AR , NI and a mixture of both showed a distinctive shape . AR has a needle shape , NI showed mosaic crystal form spherulite . Also formed new crystals on contact both materials show different forms of both. This new crystal form such fibers showed co - crystal formation between AR and NI. The phase diagram at the molar ratio of 50:50 and 60:40 % showed a decrease in the melting temperature of each ingredient . AR and NI melt at temperature of 133.6 °C and 142.2 °C. In the comparison the molar ratio of 50:50 and 60:40 % of the mixture melt at 104.0 °C and 104.7 °C. This lower melting temperature of each of the constituent materials .

Powder X-ray diffractogram of co crystal AR–NI produce of new diffraction peaks appear at $2\theta = 5,8^\circ$; $17,4^\circ$ and $17,8^\circ$, diffractogram are not found in AR and NI on physical mixtures . Infrared transmission peaks at wave numbers 2976 and 2639 cm^{-1} is missing an NH_3^+ bending bands . Disappears of C = O stretch at wave numbers 1346 cm^{-1} and -OH bonding region wave number 1485 cm^{-1} indicate the presence of hydrogen bonding between AR and NI due to the formation of co crystals are made by solvent method. Cocrystals are made by the slurry method only shows the loss of NH_3^+ group at wave number 2639 cm^{-1} . SEM photomicrograph observations show cocrystals are made by solvent method produces a mixture of aggregate AR-NI are more homogeneous than the cocrystal slurry created.

The conclusion of this study is the cocrystal AR-NI was formed through dissolution and slurry preparation method. Cocrystals formed AR - NI provides different physicochemical characteristics compared to the starting material.

Co crystals are made by melting solvent method gives a lower energy and is more homogeneous crystal composition.

The next research plan is to conduct analytical method validation will be conducted using HPLC to obtain the appropriate conditions for the determination of artesunate in the artesunate - nicotinamide mixture . Once in getting the appropriate determination of the conditions will be tested against artesunate solubility , physical mixture and artesunate - nicotinamide co - crystal results artesunate - nicotinamide . Vitro test against the antimalarial can be done by comparing artesunate with the results of co - crystals that have been made .

