

INTISARI

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa 1,10-fenantrolin mempunyai aktivitas antiplasmodium, baik pada *Plasmodium falciparum* strain resisten maupun sensitif klorokuin. Berdasarkan kerangka 1,10 fenantrolin telah berhasil disintesis 13 senyawa, namun bagaimana aktivitas antiplasmodium 13 senyawa hasil sintesis tersebut belum pernah dikaji. Penelitian ini mengkaji aktivitas antiplasmodium *in vitro*, sitotoksitas, aktivitas antiplasmodium pada berbagai stadium pertumbuhan *Plasmodium*, sifat fisika kimia, dan profil farmakokinetika senyawa-senyawa hasil sintesis tersebut.

Uji aktivitas antiplasmodium *in vitro* dilakukan pada kultur *Plasmodium falciparum* strain FCR-3 dan D10 dengan metode mikroradioaktif dan metode mikroskopis. Uji sitotoksitas *in vitro* dilakukan pada sel Vero, dengan metode mikroradioaktif dan metode MTT assay untuk menentukan indeks sitotoksik. Uji aktivitas antiplasmodium terhadap berbagai stadium pertumbuhan *P. falciparum in vitro* dilakukan pada kultur *P. falciparum* dengan metode mikroskopis. Uji sifat fisika kimia dilakukan terhadap 5 senyawa turunan *N*-alkil dan *N*-benzil-1,10-fenantrolin yaitu (1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat (9), (1)-*N*-benzil-1,10-fenantrolinium klorida (12), (1)-*N*-benzil-1,10-fenantrolinium bromida (13), (1)-*N*-benzil-1,10-fenantrolinium iodida (14), dan (1)-*N*-(4-metoksi-benzil)-1,10-fenantrolinium klorida (15). Uji yang dilakukan adalah penetapan pKa dengan spektrofotometri, penetapan koefisien partisi lipid/air, dan penghitungan fraksi senyawa dalam bentuk molekul pada pH lambung, duodenum, jejunum, dan ileum. Uji profil farmakokinetika senyawa dengan aktivitas antiplasmodium terbaik dilakukan pada tikus putih galur Wistar dengan menentukan kadar senyawa uji dalam plasma.

Uji aktivitas antiplasmodium *in vitro* menunjukkan bahwa di antara 13 senyawa yang diuji, senyawa (14) mempunyai aktivitas antiplasmodium terbaik baik pada kedua macam strain *P. falciparum* maupun pada kedua macam waktu inkubasi dengan nilai IC₅₀ 0,18-0,34 μM. Uji sitotoksitas 13 senyawa turunan *N*-alkil dan *N*-benzil-1,10-fenantrolin *in vitro* pada biakan sel Vero menunjukkan bahwa senyawa (14) yang merupakan senyawa dengan aktivitas antiplasmodium *in vitro* terbaik mempunyai indeks sitotoksik tinggi (8023,01–38763,01) yang menunjukkan selektivitasnya. Pada stadium pertumbuhan *Plasmodium* siklus aseksual *in vitro*, senyawa (14) mempunyai aktivitas menghambat pertumbuhan trofozoit menjadi skizon muda dan menghambat infeksi merozoit ke eritrosit. Nilai pKa senyawa (14) adalah 5,64±0,03, koefisien partisi 0,06 (log P -1,22), fraksi senyawa dalam bentuk molekul pada pH lambung 7,24 x 10⁻³%, duodenum 42,01%, jejunum 74,25%, dan ileum 98,28% yang menunjukkan bahwa bila diberikan secara oral dapat diabsorpsi dengan baik di traktus gastrointestinalis. Profil farmakokinetika senyawa (14) yang diberikan secara oral dan intraperitoneal tidak dapat ditentukan dengan metode pada penelitian ini. Senyawa (14) yang diberikan secara intravena pada tikus putih menunjukkan C_{maks} 19,61±9,64 μg/mL, T_{maks} 25,83±10,21 menit, waktu paruh eliminasi 48,17±16,96 menit, volume distribusi 136,57±93,90 L/kg, dan klirens total 1,63±0,79 L/menit.kg.

Kata kunci: 1,10-fenantrolin, antiplasmodium, sitotoksitas, sifat fisika kimia, profil farmakokinetika

ABSTRACT

Previous study showed that 1,10-phenanthroline skeleton has *in vitro* antiplasmodial activity on chloroquine-resistant and sensitive strains of *Plasmodium falciparum*. Based on the 1,10-phenanthroline skeleton, 13 derivatives of *N*-alkyl and *N*-benzyl 1,10-phenanthrolines have been synthesized, however their antiplasmodial activity have not been studied. This study was conducted to evaluate the *in vitro* antiplasmodial activity, cytotoxicity, stage specificity, physical and chemical properties, and pharmacokinetic profile of these compounds.

The *in vitro* antiplasmodial activity was tested on two strains of *P. falciparum*, FCR-3 and D10 by microradioactive and microscopic methods. Their cytotoxicity was tested on Vero cell line by microradioactive and MTT assay methods to determine cytotoxicity index. *In vitro* Antiplasmodial activity on asexual stages of *P. falciparum* was conducted by microscopic method. Physical and chemical properties study (pKa, lipid/water partition coefficient, compound fraction in molecule form at pH of gaster, duodenum, jejunum and ileum) were conducted on 5 compounds of *N*-alkyl dan *N*-benzyl-1,10-phenanthroline derivatives, (1)-*N*-metyl-1,10-phenanthrolinium sulfate (9), (1)-*N*-benzyl-1,10-phenanthrolinium chloride (12), (1)-*N*-benzyl-1,10-phenanthrolinium bromide (13), (1)-*N*-benzyl-1,10-phenanthrolinium iodide (14), and (1)-*N*-(4-methoxy-benzyl)-1,10-phenanthrolinium chloride (15). Pharmacokinetic profile of compound which has the best antiplasmodial activity was conducted on Wistar rat by determined concentration of the best compound in plasma.

In vitro antiplasmodial activity showed that among 13 compounds tested, compound (14) has the best antiplasmodial activity on both strains of *P. falciparum*, at both incubation time 24h and 72h with IC₅₀ value 0.18-0.34μM. *In vitro* cytotoxicity testing on 13 compounds showed that compound (14) which has the best antiplasmodial activity has high cytotoxicity index (8023.01–38763.01) that showed its selectivity. Compound (14) showed inhibition of throphozoites growth to young schizont and inhibit merozoites invasion to erythrocytes at *in vitro* asexual stages of *P. falciparum*. The pKa value of compound (14) was 5.64±0.03, with its partition coefficient 0.06 (log P -1.22). Compound fraction in molecule form were 7.24x 10⁻³% at gastric pH, 42.01% at duodenum pH, 74.25% at jejunum pH and 98.28% at ileum pH showed that compound (14) could be well absorbed in gastrointestinal tract when given orally. The pharmacokinetic profile compound (14) at oral and intraperitoneal route could not be determined by the method in this research. The pharmacokinetic profile of compound (14) at intravenous route on Wistar rat showed C_{max} 19.61±9.64μg/mL, T_{max} 25.83±10.21menit, elimination half life 48.17±16.96 minutes, volume of distribution 136.57±93.90 L/kg, and total clearance 1.63±0.79 L/minutes.kg.

Keywords: 1,10-phenanthroline, antiplasmodial activity, cytotoxicity, physical and chemical properties, pharmacokinetic profile