

REVIEW ARTIKEL: PENINGKATAN KELARUTAN SENYAWA OBAT ANTIMALARIA MENGGUNAKAN METODE MODIFIKASI KO-KRISTAL

Hasna¹, Faizal Hermanto^{2*}

¹Program Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia

*faizal.hermanto@lecture.unjani.ac.id

Abstrak

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit jenis *Plasmodium* yang menginfeksi manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Kebanyakan obat-obat antimalaria memiliki keterbatasan dalam hal kelarutan. Kelarutan obat merupakan parameter yang sangat penting yang menentukan efektivitas dari obat, dengan kelarutan obat yang baik maka obat dapat mencapai bioavailabilitas dan efek farmakologi yang optimal, berdasarkan hal tersebut maka diperlukan upaya untuk menanggulangi permasalahan tersebut agar dapat memberikan terapi yang efektif dan efisien kepada pasien menggunakan obat-obat antimalaria yang sudah ada sebelumnya yang telah dimodifikasi sifat fisikokimianya sehingga kelarutannya meningkat. Tujuan penelitian ini yaitu untuk meninjau berbagai studi yang menggunakan metode modifikasi ko-kristal untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat antimalaria. Penelitian ini dirancang dengan metode *Narrative Review*, pencarian artikel dilakukan menggunakan dua database yaitu *Google Scholar* dan *PubMed*, dengan kata kunci "Co-crystal" OR "Antimalaria". Pada studi ini ditemukan 7 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang dipilih adalah artikel yang membahas tentang obat-obat antimalaria (artesunat, artemisin, dan pirimetamin) yang dikembangkan dengan metode ko-kristal dan mengalami peningkatan kelarutan berkali-kali lipat dibandingkan dengan sediaan murninya. Metode ko-kristal dapat menjadi solusi peningkatan kelarutan untuk obat-obat antimalaria yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air, peningkatan kelarutan obat antimalaria menyebabkan bioavailabilitas obat meningkat sehingga obat dapat memberikan efek terapi yang baik.

Kata kunci Malaria, Ko-kristal, Kelarutan Bioavailabilitas, Efektivitas.

Abstract

Malaria is an infectious disease caused by the *Plasmodium* parasite that infects humans through the bite of female *Anopheles* mosquitoes. Most antimalarial drugs have limitations in terms of solubility. Drug solubility is a very important parameter that determines the effectiveness of the drug, with good drug solubility, the drug can achieve optimal bioavailability and pharmacological effects, based on this, efforts are needed to overcome these problems in order to provide effective and efficient therapy to patients using existing antimalarial drugs that have been modified in their physicochemical properties so that their solubility increases. The purpose of this study was to review various studies that used the co-crystal modification method to increase the solubility of antimalarial drug compounds. This study was designed using the Narrative Review method, article searches were carried out using two databases, namely Google Scholar and PubMed, with the keywords "Co-crystal" OR "Antimalaria". In this study, 7 articles were found that met the inclusion and exclusion criteria. The selected articles are articles that discuss antimalarial drugs (artesunate, artemisinin, pyrimethamine) developed by the co-crystal method which experienced a multi-fold increase in solubility compared to its pure preparation. The co-crystal method can be a solubility enhancing solution for antimalarial drugs that have low solubility in water, increasing the solubility of antimalarial drugs causes the bioavailability of the drug to increase, so that the drug can provide good therapeutic effects.

Keywords: Malaria, Co-crystals, Solubility, Bioavailability, Effectiveness.

PENDAHULUAN

Malaria berasal dari bahasa Italia yang terdiri dari dua kata yaitu *mal* artinya air dan *aria* artinya

buruk, diartikan demikian karena air merupakan faktor terpenting dalam penyebaran penyakit malaria, air yang tergenang merupakan tempat

nyamuk berkembang biak menjadi banyak dan menginfeksi banyak orang (Dagen, 2020). Defenisi lain dari penyakit malaria yaitu penyakit infeksi yang menyebar diseluruh dunia dan merupakan faktor utama penyebab kematian di negara subtropis dan tropis (Cowman *et al.*, 2016; Alkandahri *et al.*, 2019). Secara global kasus malaria pada tahun 2022 diperkirakan berkisar 247 juta kasus dengan angka kematian 608.000 kasus (Alkandahri *et al.*, 2022). Indonesia sendiri merupakan salah satu negara endemis dengan jumlah kasus malaria berkisar 443.530 kasus atau sebanyak 89% kasus positif malaria dilaporkan dari provinsi Papua pada tahun 2022 (WHO, 2023). Penyakit infeksi ini disebabkan oleh adanya parasit jenis *Plasmodium* yang menginfeksi tubuh manusia, jenis *Plasmodium* yang paling banyak ditemukan yaitu *P. falcifarum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. Malariae* (Milner, 2018; Alkandahri *et al.*, 2022). Obat-obat antimalaria digunakan untuk mengatasi infeksi malaria sejak abad ke 17 (Achan *et al.*, 2018). Obat antimalaria memiliki peran yang sangat penting dalam pengendalian infeksi malaria, obat-obat ini dapat digunakan sebelum keberangkatan ke suatu wilayah yang angka penyebaran infeksi malariannya cukup tinggi dan biasanya disebut terapi profilaksis, tujuannya yaitu untuk mencegah penularan infeksi malaria (Yukich *et al.*, 2020). Selain sebagai profilaksis juga berperan untuk menyembuhkan infeksi (Kinansi, Mayasari and Pratamawati, 2018), mencegah kecatatan dan mengurangi mortalitas akibat infeksi malaria (White, 2022). Menurut penelitian sebelumnya terapi kombinasi obat antimalaria dapat meningkatkan aktivitas antimalaria terhadap

parasit yang resisten pada obat antimalaria tertentu (Achan *et al.*, 2018).

Tantangan dalam pengembangan obat antimalaria yang ada saat ini yaitu berhubungan dengan adanya resistensi dari parasit penyebab malaria, resistensi ini menghambat pengendalian malaria dan meningkatkan jumlah kasus infeksi dan kematian akibat malaria, resistensi biasanya terjadi karena banyak faktor diantaranya sistem imunitas yang kurang baik, adanya penggunaan obat yang tidak terkontrol, dan obat yang dikonsumsi memiliki kualitas yang buruk atau palsu sehingga dapat memicu terjadinya resistensi parasit (Wicht, Mok and Fidock, 2020; Pandey *et al.*, 2023). Timbulnya resistensi tersebut membuat munculnya strain parasit yang resisten terhadap obat antimalaria tertentu, untuk mengatasi masalah tersebut dibutuhkan senyawa obat baru yang memiliki mekanisme yang berbeda dengan obat sebelumnya (Belete, 2020; Alkandahri *et al.*, 2021). Senyawa obat baru yang akan digunakan dalam terapi harus dapat menyembuhkan dengan dosis tunggal, memiliki efektivitas pada siklus darah dan siklus gametosis serta harus dapat mencegah infeksi parasit (Diagana, 2015; Alkandahri *et al.*, 2020). Untuk menemukan senyawa obat baru tersebut dengan berbagai persyaratan yang harus dipenuhi tidaklah mudah, karena obat harus melalui rangkaian proses pengujian yang panjang dan akan menghabiskan waktu dan biaya yang tidak sedikit, selain faktor resistensi, faktor kelarutan obat juga menjadi tantangan dalam pengembangan obat karena kelarutan obat sangat menentukan keberhasilan terapi, diperkirakan sekitar 90% senyawa obat pada tahap awal memiliki keterbatasan dalam kelarutan, dan 40% obat yang

beredar di pasaran juga memiliki masalah yang sama, sehingga berpengaruh pada efektivitas terapi yang dihasilkan oleh obat (Ansari, 2019).

Kelarutan senyawa obat merupakan salah satu faktor kritis yang mempengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapi dari obat tersebut. Dalam kasus obat antimalaria peningkatan kelarutan sangat penting mengingat sifat penyakit yang serius dan prevalensi tinggi di daerah tropis dan subtropis. Salah satu metode yang telah banyak diteliti untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat adalah modifikasi ko-kristal. Ko-kristal adalah padatan kristal yang terdiri dari dua atau lebih komponen dalam rasio stoikiometri, melalui interaksi non-kovalen. Metode ini tidak hanya dapat meningkatkan kelarutan, tetapi juga dapat memperbaiki stabilitas dan bioavailabilitas obat.

Tinjauan tentang pengembangan obat antimalaria dengan metode ko-kristal yang meningkatkan kelarutan obat antimalaria belum banyak diketahui, artikel ini bertujuan untuk meninjau berbagai studi yang telah dilakukan dalam penggunaan metode modifikasi ko-kristal untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat antimalaria. Dalam *review* artikel ini akan membahas konsep dasar ko-kristal dan studi kasus yang menunjukkan efektivitas metode ini dalam meningkatkan kelarutan senyawa obat antimalaria, diharapkan melalui pembahasan ini, dapat diperoleh gambaran yang komprehensif mengenai potensi dan tantangan penggunaan ko-kristal dalam farmasi khususnya dalam pengobatan malaria.

Kelarutan Obat dan Pentingnya dalam Pengobatan Malaria

Kelarutan adalah peristiwa melarutnya suatu senyawa obat dalam bentuk padatan ke dalam fase

cair untuk menghasilkan dispersi molekul yang homogen yang sangat penting untuk keberhasilan terapi (Jagtap *et al.*, 2018). Kelarutan senyawa obat adalah kemampuan obat untuk melarut dalam pelarut tertentu, dengan kondisi suhu, pH, dan tekanan tertentu, yang mana kelarutan akan berdampak pada bioavailabilitas oral, rencana formulasi sediaan obat, dan juga dapat memberikan efek terapi seperti yang baik (Kumar and Singh, 2016).

Kelarutan suatu obat sangat berperan penting terhadap penyerapan obat, ketika obat memiliki kelarutan yang buruk maka jumlah molekul obat yang akan diserap oleh tubuh lebih sedikit, dan bioavailabilitas obat menjadi buruk karena jumlah obat yang beredar di sirkulasi sistemik tidak cukup untuk menghasilkan efek farmakologi yang baik, sedangkan untuk mencapai efek farmakologi yang baik obat harus dapat larut sempurna, sehingga tubuh dapat menyerap molekul obat dengan maksimal, hasilnya akan berdampak pada ketersediaan hayati obat di dalam darah dan menghasilkan efek terapi yang baik (Ainurofiq A. *et al.*, 2021). Studi sebelumnya mengatakan efek terapi obat bergantung pada bioavailabilitas obat, dan bioavailabilitas ini ditentukan oleh seberapa besar kemampuan obat larut, jika obat memiliki kelarutan yang buruk maka diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan agar dapat menghasilkan efek terapi yang optimal dari obat tersebut (Ainurofiq A. *et al.*, 2021). Kebanyakan obat antimalaria yang tersedia saat ini memiliki kelarutan yang buruk, kelarutan obat yang buruk ini menyebabkan efektivitas terapi yang dihasilkan oleh obat tersebut tidak maksimal (Ferdiansyah *et al.*, 2021).

Contoh senyawa obat antimalaria yang memiliki kelarutan yang buruk yaitu artemisinin dan derivatnya contoh obatnya yaitu artemisin, yaitu suatu senyawa obat yang diperoleh dari tanaman *Artemisia annua L.* senyawa ini hanya larut di dalam pelarut organik tertentu, sama sekali tidak dapat larut di dalam air ataupun minyak. Artesunat merupakan salah satu senyawa alkaloid yang larut dalam air, senyawa ini lebih unggul dibandingkan dengan obat artemisin lainnya dalam hal kelarutan (Partogi *et al.*, 2014). Atovaquon senyawa obat yang bersifat lipofilik, dan memiliki kelarutan yang sangat rendah di saluran cerna, karena kelarutannya rendah maka konsentrasinya di plasma tidak dapat memberikan efek farmakologi yang optimal dan obat ini bersifat lipofilik maka mengkonsumsinya dengan makanan akan meningkatkan penyerapan dari obat tersebut (Takabe *et al.*, 2018). Proguanil obat yang dimetabolisme menjadi sikloguanil, bekerja pada bentuk aseksual parasite (Adebayo *et al.*, 2020), dan sering dikombinasikan dengan obat atovaquone, hampir sama dengan atovaquon, obat ini juga memiliki masalah kelarutan dan termasuk BCS kelas III (Plöger *et al.*, 2018). Pirimetamin adalah obat turunan dari pirimidin, salah satu golongan obat antimalaria yang memiliki kelarutan yang rendah, dan bioavailabilitas yang buruk (Alatas *et al.*, 2020), obat tersebut banyak dikembangkan menggunakan metode ko-kristal dengan berbagai macam koformer.

Metode Modifikasi Ko-kristal

Ko-kristal adalah sediaan kristal multikomponen yang terdiri dari dua komponen atau lebih, terdiri dari bahan aktif dan koformer dalam rasio stoikiometri (Ngilirabanga and Samsodien, 2021). Ko-kristal biasanya dibuat dari bahan aktif obat

yang hidrofobik dan koformer yang hidrofilik (Gracesella and Sopyan, 2016). Ko-kristal dapat terbentuk apabila kedua dari komponennya mampu membentuk heterosinton atau homosinton (Hairunnisa., Iyan S., and Doli G., 2019). Terdapat dua macam sinton supramolekul, yaitu homosinton (terdiri dari gugus fungsi yang sama) dan heterosinton (terdiri dari gugus fungsi yang berbeda) (Aitipamula and Tan, 2017).

Proses pembentukan ko-kristal harus melalui beberapa tahapan dalam proses pembuatannya, yaitu pertama dilakukan pemilihan bahan aktif obat dan koformer yang akan digunakan, bahan aktif dan koformer yang dipilih harus dapat berinteraksi dan membentuk ikatan *Van der waals* dan ikatan hydrogen yang merupakan faktor utama pembentuk ko-kristal, selanjutnya kedua komponen bahan harus dikarakterisasi terlebih dahulu kemudian dipilih metode yang cocok untuk digunakan dalam pembuatan ko-kristal, ada banyak metode yang bisa dipilih, semua metode memiliki kelebihan dan kekurangan, jadi pemilihan metode tergantung dari tujuan dan kebutuhan formulator selanjutnya masuk ke tahap skrining dan karakterisasi dari ko-kristal yang dihasilkan, hal ini bertujuan untuk menilai karakteristik fisika dan kimia dari sediaan yang dihasilkan, apakah sudah memenuhi standar atau belum, jika sudah memenuhi maka dilanjutkan dengan pengujian secara *in vivo* dan *in vitro*, tujuannya untuk melihat keamanan serta efektivitas farmakologi dari obat, tahap yang terakhir yaitu mengaplikasikan metode tersebut di industri, untuk menghasilkan obat yang dapat digunakan secara luas di masyarakat (Vemuri and Lankalapalli, 2019).

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses pembuatan ko-kristal yaitu nilai ΔpK_a , digunakan untuk menilai kemampuan pembentukan kokristal dari koformer dengan bahan obat tertentu, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam koformer dan molekul obat, juga menentukan tingkat keberhasilan dalam peristiwa kokristalisasi. Senyawa aktif obat harus memiliki gugus fungsi tertentu yang saling berinteraksi. Fleksibilitas gugus fungsi pembentuk sinton, posisi gugus fungsi dan fleksibilitas konformasi molekul yang berpartisipasi memainkan peran penting menentukan tingkat keberhasilan kokristalisasi. Panjang rantai karbon, asam karboksilat adalah koformer yang paling umum digunakan untuk kokristalisasi, karena mengandung banyak molekul kecil yang dapat membentuk heterosynthon dengan molekul yang mengandung gugus fungsi amida, dan piridina, homosynthon dengan molekul bahan obat yang mengandung gugus fungsi asam. Terakhir adalah pengaruh pelarut, kelarutan bahan obat dan koformer dalam pelarut yang digunakan untuk kokristalisasi memainkan peran penting dalam menentukan keberhasilan percobaan kokristalisasi, kelarutan masing-masing komponen harus ditentukan terlebih dahulu sebelum proses formulasi (Sathisaran and Dalvi, 2018).

Beberapa keuntungan utama dari metode ko-kristal yaitu metode ini dapat memperbaiki sifat fisikokimia dari obat, sehingga meningkatkan kelarutan, disolusi, dan kompresibilitas, tanpa mempengaruhi sifat farmakologinya, metode ko-kristal juga tidak terbatas dalam bahan aktif tertentu, bahkan bahan aktif yang bersifat asam, basa serta molekul yang tidak terionpun bisa digunakan (Hairunnisa., Iyan S., and Doli G.,

2019). Ko-kristal memiliki bentuk kristal yang lebih stabil dibanding dengan bentuk amorf, keunggulan lainnya yaitu metode ini tidak bergantung pada interaksi ionik seperti pada pembentukan garam, sehingga bisa digunakan untuk obat yang tidak dapat terionisasi, berbeda dengan bentuk amorf, ko-kristal dapat mencapai stabilitas termodinamika dalam keadaan padat dan memberikan keuntungan peningkatan kelarutan yang lebih besar (Kuminek *et al.*, 2016).

Tantangan dalam pengembangan obat menggunakan metode ko-kristal yang pertama formulator harus memilih koformer yang sesuai, koformer harus kompatibel dengan target molekul obat. Ko-kristal harus memberikan kelarutan yang lebih baik dari sediaan murninya, tentu ini sangat sulit karena banyak faktor yang mempengaruhi keberhasilan tersebut, sehingga tidak menutup kemungkinan terjadi kegagalan pada proses pembuatannya (Bhattacharya *et al.*, 2020; Nugrahani and Parwati, 2021). Selanjutnya tantangan dalam permeabilitas obat, suatu obat harus bisa menembus membran biologis, proses ini sangat penting untuk meningkatkan penyerapan dan distribusi obat untuk mencapai efek terapeutiknya, dan tantangan lainnya seperti laju pelarutan intrinsik (IDR), *PH Microenvironment*, stabilitas obat, sifat mekanik dari bahan obat, polimorfisme dan pengembangan formulasi obat dan juga diperlukan pemahaman yang lebih baik tentang sifat fisikokimia obat, dasar-dasar struktur obat, hal ini berguna untuk formulasi sediaan ko-kristal (Guo *et al.*, 2021).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan metode *Narative Review*, dilakukan dengan cara menganalisis data hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya menggunakan database seperti *Google Scholar* dan *PubMed* dengan kata kunci “Co-crystal” OR “Antimalaria”. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi yang diterapkan dalam pemilihan artikel yaitu:

Kriteria inklusi

Pengembangan ko-kristal pada obat antimalaria telah banyak dilakukan oleh para peneliti, dikarenakan banyak obat antimalaria yang memiliki kelarutan yang buruk akan tetapi permeabilitasnya cukup baik, sehingga dikategorikan ke dalam BCS kelas II. Salah satunya contoh pengembangan obat antimalaria dilakukan oleh Dwi Setyawan, yang

1. Artikel fokus pada mengembangkan obat-obat antimalaria yang sukar larut di dalam air menggunakan metode ko-kristal.
2. Artikel diterbitkan pada tahun 2014-2024.

Kriteria eksklusi

1. Artikel yang menggunakan bahasa lain selain bahasa Indonesia dan bahasa Inggris.

Aplikasi Modifikasi Ko-kristal Pada Obat Antimalaria

mengatakan, ko-kristal artesunat-nicotinamida terbukti meningkatkan kelarutan dari artesunat dibanding dengan sediaan artesunat murni (Setyawan, 2014). Berikut beberapa pengembangan metode ko-kristal pada obat antimalaria disertai dengan keterangan peningkatan kelarutannya pada tabel dibawah ini:

Tabel 1. Peningkatan kelarutan obat antimalaria yang dibuat dengan metode ko-kristal.

Metode	Zat aktif	Koformer	Peningkatan Kelarutan	Referensi
Penguapan Pelarut	Artemisin	Orcinol	26 x	(Kaur <i>et al.</i> , 2021)
Penguapan Pelarut	Artemisin	Resorcinol	21 x	
Penguapan Pelarut	Artesunat	Nikotinamida	1,17 x	(Setyawan, 2014)
Penggilingan basah	Pirimetamin	Ibuprofen	9,5 x	(Alatas <i>et al.</i> , 2020)
Penggilingan basah	Pirimetamin	Asam Fumarat	14-21x	(Putri Peratiwi Riskia. <i>et al.</i> , 2016)
Penggilingan basah	Pirimetamin	Asam Tartrat	15 x	(Fazlan Ahmadi, 2019)
Penggilingan basah	Pirimetamin	Asam Malat	4,5-6,8 x	(Alatas, Rani, and Dolih., 2018)
Penggilingan basah	Pirimetamin	Asam Sitrat	19,2x	(Wibowo S., Fikri A., and Wulan A., 2019)

Pada tabel 1 diatas, dapat dilihat seluruh obat-obat antimalaria yang dibuat dalam bentuk ko-kristal mengalami peningkatan kelarutan ketika dibuat dengan metode ko-kristal, peningkatan

kelarutan tersebut sangat dibutuhkan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat, agar obat dapat memberikan efektivitas yang baik dalam pengobatan malaria. Peningkatan aktivitas obat

dibuktikan melalui pengujian efektivitas obat antimalaria melalui uji praklinik ko-kristal pirimetamin-ibuprofen, dimana terjadi peningkatan aktivitas antimalaria dari ko-kristal pirimetamin dibanding dengan bentuk murninya, pada mencit yang terinfeksi *P. berghei* ANKA (Alatas *et al.*, 2020).

Mekanisme ko-kristal meningkatkan kelarutan suatu obat dikarenakan adanya interaksi dua komponen ko-kristal yaitu bahan aktif farmasi dan koformer, keduanya berinteraksi membentuk ikatan nonkovalen, seperti ikatan *Van der waals* dan ikatan hidrogen (Putri, Darusman and Hidayat, 2023). Molekul-molekul ko-kristal dihubungkan oleh ikatan hidrogen, dan ikatan tersebut akan melemah atau hancur jika berinteraksi dengan air sehingga obat memiliki peluang besar untuk larut (Huang *et al.*, 2014; Song, Chen and Lu, 2015). Semakin banyak ikatan hidrogen yang dimiliki oleh zat aktif dan koformer maka kemampuan zat untuk melarut akan semakin tinggi, ikatan tersebut terbentuk karena adanya interaksi gugus karbonil dari zat aktif yang berikatan dengan gugus hidroksi pada koformer (Hairunnisa., Iyan S., and Doli G., 2019).

Ko-kristal farmasi dapat memperbaiki sifat fisikokimia obat, contoh sifat fisikokimia yang mengalami perubahan setelah menggunakan metode ko-kristal yaitu titik leleh, dimana titik leleh diperlukan untuk mengetahui kemurnian suatu bahan, bahan obat yang dibuat dalam bentuk ko-kristal biasanya akan mengalami perubahan pada titik lelehnya, dimana ko-kristal memiliki kemurnian yang baik ditunjukkan dengan titik leleh yang tajam dan jelas (Nanda, 2017). Titik leleh biasanya ditentukan menggunakan

Differential Scanning Calometry DSC (Alatas *et al.*, 2020). Tabletabilitas adalah kemampuan bahan untuk diubah menjadi tablet dengan tekanan tertentu, sediaan obat yang dibuat dalam bentuk ko-kristal akan mengalami peningkatan tabletabilitas, studi mengatakan ko-kristal ketokonazol dan asam adipat memiliki tabletabilitas yang baik dari pada bentuk murninya (Indra, 2015). Kelarutan obat merupakan salah satu sifat fisikokimia obat yang mengalami perubahan jika dibuat dalam bentuk ko-kristal, biasanya obat akan lebih mudah larut dari pada sediaan murninya, penelitian sebelumnya mengatakan ko-kristal triklabendazol dan asam oksalat mengalami peningkatan kelarutan hingga 6,4 kali dari sediaan murninya (Alatas *et al.*, 2022). Stabilitas obat juga akan mengalami perubahan jika obat dibuat dengan metode ko-kristal, pada umumnya sediaan ko-kristal memberikan stabilitas yang lebih baik, studi obat didanosin dengan koformer L-arginin mengalami peningkatan stabilitas setelah dibuat dalam bentuk ko-kristal (Alatas *et al.*, 2014). Permeabilitas atau penyerapan obat adalah kemampuan obat untuk melintasi membran biologis dimana permeabilitas ini faktor yang sangat penting yang mempengaruhi bioavailabilitas obat, pada obat-obat yang mengalami rekayasa kristal tidak hanya mengalami peningkatan kelarutan saja akan tetapi juga mengalami peningkatan dalam penyerapannya (Ainurofiq A. *et al.*, 2021). Bioavailabilitas merupakan jumlah molekul obat yang tersedia pada sirkulasi sistemik, bioavailabilitas ini berhubungan dengan efek farmakologi, semakin banyak molekul obat yang berada di sirkulasi sistemik maka akan semakin baik efek terapi yang dihasilkan (Ainurofiq A. *et*

al., 2021). Studi mengatakan bioavailabilitas ko-kristal pirimetamin-ibuprofen meningkat yang ditandai dengan terjadinya peningkatan efek farmakologi obat antimalaria dibanding dengan sediaan murninya (Alatas *et al.*, 2020).

Keuntungan praktis yang bisa didapatkan dari penggunaan ko-kristal menurut (Chettri *et al.*, 2024) dalam formulasi obat yaitu ko-kristal memiliki bentuk kristal yang stabil sehingga tidak memerlukan eksipien tambahan, waktu yang dibutuhkan untuk proses pengembangannya bagi industri farmasi relatif lebih sedikit, karena prosesnya yang sederhana, selain itu metode ini juga menggunakan pelarut yang lebih sedikit dibanding dengan metode lainnya, sehingga lebih hemat biaya dan juga lebih ramah lingkungan karena mengurangi limbah sisa pelarut yang berdampak pada lingkungan. Proses kristalisasi biasanya menggunakan energi yang lebih sedikit dari pada metode lainnya, penggunaan energi yang rendah akan berdampak pada pengurangan emisi karbon sehingga menjaga kelestarian lingkungan. Ko-kristal berbeda dengan bentuk kristal yang ada sebelumnya, sehingga dapat dipatenkan sebagai bentuk kristal baru, keuntungan yang lebih utamanya adalah ko-kristal dapat meningkatkan kelarutan, stabilitas, permeabilitas, dan bioavailabilitas obat yang sebelumnya buruk sehingga setiap obat dapat digunakan dalam terapi dengan efektivitas yang baik.

Pada saat ini banyak upaya yang dilakukan untuk membuat sediaan ko-kristal dari bahan obat yang tidak larut air menggunakan koformer yang tepat, pada dasarnya kelarutan dan penyerapan obat yang akan diperoleh bergantung pada koformer yang dipilih, pemilihan koformer harus tepat untuk

mendukung keberhasilan ko-kristal, perlu diingat bahwa pengembangan dengan metode ko-kristal tidak selamanya membuahkan hasil yang baik kadang kala dalam prosesnya terdapat kegagalan, untuk itu penting memilih koformer yang sesuai dengan bahan aktif yang akan digunakan. Kendala dalam proses pembuatan ko-kristal saat ini yaitu pada pemilihan koformer, dimana pemilihan koformer hanya berdasarkan pengetahuan atau berdasarkan cara-cara yang rumit yang memerlukan analisis dan ketelitian, karena alasan itu sangat dibutuhkan alat yang dapat menentukan koformer yang akan digunakan (Sathisaran and Dalvi, 2018). Selain pemilihan koformer stabilitas ko-kristal juga merupakan tantangan besar dalam kokristalisasi, pengujian stabilitas ada dua kategori yaitu stabilitas kimia untuk melihat ada tidaknya degradasi pada ko-kristal akibat dari ketidakcocokan bahan obat dengan koformer, selanjutnya yaitu stabilitas termal untuk menentukan kestabilan ko-kristal terhadap peningkatan suhu, hal tersebut menjadi tantangan berat pada saat pengembangan ko-kristal obat (Nugrahani and Parwati, 2021).

PENUTUP

Ko-kristal merupakan bentuk rekayasa kristal multikomponen yang digunakan untuk memperbaiki kelarutan obat-obat antimalaria yang memiliki kelarutan yang rendah, berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan ditemui obat-obat antimalaria (artesunat, artemisin, dan pirimetamin) yang dibuat dengan metode ko-kristal mengalami peningkatan kelarutan berkali-kali lipat dibanding dengan bentuk murninya.

DAFTAR PUSTAKA

- Achan, J. *et al.* Malaria medicines to address drug resistance and support malaria elimination efforts. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Taylor and Francis Ltd. 2018. h 61–70. Available at: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1387773>.
- Adebayo, J.O. *et al.* Enhancing the antimalarial activity of artesunate. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06786-1>/Published.
- Ainurofiq A. *et al.* Review on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water-Soluble Drugs. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*. (2021): h 137–147. Available at: https://doi.org/10.4103/jrptps.JRPTPS_134_19.
- Alatas, F. *et al.* Kelarutan dan Stabilitas Kimia Kompleks Didanosin dengan Nikotinamid atau L-Arginin. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. 2014; 15(2): h 94–102. Available at: <http://jusami.batan.go.id>.
- Alatas, F. *et al.* Kelarutan dan Aktivitas Antimalaria Ko-Kristal Pirimetamin-Ibuprofen, *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2020; 7(2): h 415-424.
- Alatas, F. *et al.* Identifikasi Pembentukan Ko-Kristal Triklabendazol-Asam Oksalat dan Uji Kelarutannya. *Pharmacoscript*. 2022; 5(1): h 1-13
- Alatas F. Rani S and Dolih G. Peningkatan Kelarutan Obat Malaria Melalui Ko-Kristalisasi dengan Asam Malat. 2018; 6(1): h 114-123.
- Alkandahri, MY., Berbudi, A., Utami, NV., and Subarnas, A. Antimalarial Activity of Extract and Fractions of *Castanopsis costata* (Blume) A.DC. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2019; 9(5): 474-481.
- Alkandahri, MY., Maulana, YE., Subarnas, A., Kwarteng, A., and Berbudi, A. Antimalarial Activity of Extract and Fractions of *Cayratia trifolia* (L.) Domin. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 12(1): 1435-1441.
- Alkandahri, MY., Patala, R., Berbudi, A., and Subarnas, A. Antimalarial Activity of Curcumin and Kaempferol Using Structure based Drug Design Method. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 2021; 11(4): 86- 90.
- Alkandahri, MY., Yuniarsih, N., Berbudi, A., and Subarnas, A. Antimalaria Activities of Several Active Compounds from Medicinal Plants. *Pharmacognosy Journal*. 2022; 14(1): 245-252.
- Alkandahri, MY., Berbudi, A., and Subarnas, A. Evaluation of Experimental Cerebral Malaria of Curcumin and Kaempferol in Plasmodium berghei ANKA-Infected Mice. *Pharmacognosy Journal*. 2022; 14(6)Suppl: 905-911.
- Ansari, M.J. An overview of techniques for multifold enhancement in solubility of poorly soluble drugs. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. Sciendo. 2019; 32(4):

- h 203–209. <https://doi.org/10.2478/cipms-2019-0035>.
- Belete, T.M. Recent progress in the development of new antimalarial drugs with novel targets. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020; 14. h 3875–3889. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S265602>.
- Bhattacharya, Biswajit., *et al.* Screening, crystal structures and solubility studies of a series of multidrug salt hydrates and cocrystals of fenamic acids with trimethoprim and sulfamethazine. *Journal of Molecular Structure*. 2020; 1199. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127028>.
- Chettri, A. *et al.* Pharmaceutical co-crystals: A green way to enhance drug stability and solubility for improved therapeutic efficacy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2024; 76(1): h 1–12. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgad097>.
- Cowman, A.F. *et al.* Malaria: Biology and Disease. *Cell*. 2016; 167(3). h 610–624. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.055>.
- Dagen, M. History of malaria and its treatment', in *Antimalarial Agents: Design and Mechanism of Action*. Elsevier. 2020; h 1–48. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101210-9.00001-9>.
- Diagana, T.T. Supporting malaria elimination with 21st century antimalarial agent drug discovery. *Drug Discovery Today*. Elsevier. 2015; 20(10): h 1265–1270. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.06.009>.
- Fazlan Ahmadi. Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin- Asam Tartrat Terhadap Kelarutan dan Laju Disolusi Obat Anti Malaria Pirimetamin. Skripsi. 2019; Universitas Jendral Ahmad Yani.
- Ferdiansyah, R. *et al.* Review: The Effect of Cocrystal Formation Using Carboxylic Acid Coformer with Solvent Evaporation and Solvent Drop Grinding Methods on Bioavailability of Active Substances. 2021; 12(1): h 28-38.
- Gracesella, C. dan Sopyan, I. Ko-Kristal di Bidang Farmasi: Review Jurnal. *Farmaka*. 2016; 14(1): 63-79
- Guo, M. *et al.* (2021) Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B. Chinese Academy of Medical Sciences*. 2021; 11(8): h 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030>
- Hairunnisa., Iyan Sopyan. & Doli Gozali. Cocrystal: Nicotinamide as the Coformer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 2019; 10(2): h 113-122.
- Huang, Y. *et al.* Baicalein-nicotinamide cocrystal with enhanced solubility, dissolution, and oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024; 103(8): h 2330–2337.
- Indra. Prediksi Sifat Mekanik Kokristal Ketakonazol dengan Asam Adipat. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 2015; 14(1): h 127-132.

- Jagtap, S. *et al.* Solubility Enhancement Technique: A Review. *J Pharm, Sci & Res.* 2018; 10(9): 2205-2211.
- Kaur, M. *et al.* Artemisinin Cocrystals for Bioavailability Enhancement: Part 2. In-vivo Bioavailability and PBPK Modelling. *Mol Pharm.* 2021; 18(12): h 4271-4289.
- Kinansi, R.R., Mayasari, R. and Pratamawati, D.A. Pengobatan Malaria Kombinasi Artemisinin (ACT) di Provinsi Papua Barat Tahun 2013. 2017; 13(1): h 43–54.
- Kumar, S. and Singh, P. (2016) ‘Various techniques for solubility enhancement: An overview. *The Pharma Innovation Journal* 2016; 5(1): h 23-28.
- Kuminek, G. *et al.* Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5’, *Advanced Drug Delivery Reviews.* Elsevier B.V. 2016; 101(1): h 143–166. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.022>.
- Milner, D.A. Malaria pathogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2018; 8(1): 1-11.
- Nanda, A. (2017) Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Indian Journal Of Pharmaceutical.* 419(1) 1-11.
- Ngilirabanga, J.B. and Samsodien, H. Pharmaceutical co-crystal: An alternative strategy for enhanced physicochemical properties and drug synergy. *Nano Select.* 2021; 2(3): h 512–526.
- Nugrahani, I. and Parwati, R.D. Challenges and progress in nonsteroidal anti-inflammatory drugs co-crystal development. *Molecules.* 2021; 26(14): h 1-11.
- Pandey, S.K. *et al.* Drug Development Strategies for Malaria: With the Hope for New Antimalarial Drug Discovery—An Update. *Advances in Medicine,* 2023: h 1–10.
- Partogi, T. *et al.* Preparasi dan Karakterisasi Polimorfisme Obat Anti Malaria Artesunat, *Jurnal Sains Materi Indonesia.* 2014; 15(2): h 88-94.
- Plöger, G.F. *et al.* Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Proguanil Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018; 98(4): h 1761–1772.
- Putri Peratiwi Riskia. *et al.* Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin-Asam Fumarat Terhadap Kelarutan dan Laju Disolusinya. 2016; 4(1): h 31–36.
- Putri, S.S., Darusman, F. dan Hidayat, A.F. Pembentukan Kokristal Sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Obat BCS Kelas II. *Bandung Conference Series: Pharmacy.* 2023; 3(2): h 63–71.
- Sathisaran, I. and Dalvi, S.V. (2018) ‘Engineering cocrystals of poorlywater-soluble drugs to enhance dissolution in aqueous medium’, *Pharmaceutics.* MDPI AG. 2018; 10(3): 1-11.
- Setyawan, D., S.R., Y.H., P. Preparation And Characterization Of Artesunate - Nicotinamide Cocrystal By Solvent Evaporation And Slurry Method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2014;7(1): h 62-65.
- Seyto Wibowo, F.A.W.A. Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin – Asam Sitrat

- Terhadap Kelarutan Dan Laju Disolusi Pirimetamin. 2019; 4(1): h 31-36.
- Song, J.X., Chen, J.M. and Lu, T.B. Lenalidomide-gallic acid cocrystals with constant high solubility. *Crystal Growth and Design*. 2015; 15(10): h 4869–4875.
- Srinivasulu Aitipamula and Reginald B.H.Tan. Pharmaceutical co-crystals: Crystal engineering and applications in *Multi-Component Crystals: Synthesis, Concepts, Function*. 2017; h 1–31.
- Takabe, H. *et al.* A repurposed drug for brain cancer: Enhanced atovaquone amorphous solid dispersion by combining a spontaneously emulsifying component with a polymer carrier. *Pharmaceutics*. 2018; 10(2).
- Vemuri, V.D. and Lankalapalli, S. Insight into concept and progress on pharmaceutical co-crystals: An overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2019; 53(4): h 522-538.
- White, N.J. Severe malaria. *Malaria Journal*. 2022; 21(284): h 1-17.
- Wicht, K.J., Mok, S. and Fidock, D.A. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. *Annual Review of Microbiology*. 2020; 74(1): 431-454.
- World Health Organization. World malaria report 2022. 2023.
- Yukich, J.O. *et al.* Cost-effectiveness of focal mass drug administration and mass drug administration with dihydroartemisinin-piperaquine for malaria prevention in Southern Province, Zambia: Results of a community-randomized controlled trial. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020; 103(2): h 46–53.