



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



Artikel Tinjauan: Kokristal, Kokristal Ibuprofen dengan Berbagai Koformer, *Virtual Screening Tools*

Rian Triyana^{1*}, Nurhabibah¹, Iyan Sopyan²

¹Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut
Jalan Jati No. 42B Tarogong - Garut

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363

*E-mail: riantriyana.rt@gmail.com

(Submit 31/5/2020, Revisi 11/6/2020, Diterima 21/8/2020)

Abstrak

Kokristal merupakan metode modifikasi suatu bahan obat dengan salah satunya penambahan gugus hidrogen antara bahan aktif farmasi dengan koformer. Dalam kurun waktu 10 tahun terakhir banyak BAF yang meningkat kelarutan seperti halnya ibuprofen. Namun dalam pelaksanaannya hasil peningkatan kelarutan ibuprofen dengan koformer lain lebih bervariasi karena pengaruh dari koformer. Pengaruh koformer dalam teknik kokristal ini menjadi faktor penentu sehingga diperlukan desain kokristal terlebih dahulu dengan *virtual screening tools*. Artikel tinjauan ini dibuat dengan metode instrumen pencarian *online* terbitan nasional ataupun internasional yang akan membahas sejarah kokristal, definisi kokristal, koformer untuk kokristal, teknik pembuatan kokristal, karakterisasi kokristal, pengaruh koformer pada perbedaan peningkatan kelarutan dari kokristal ibuprofen dan desain kokristal melalui *virtual screening tools*. Perbedaan peningkatan kelarutan dari kokristal ibuprofen dengan berbagai koformer diakibatkan oleh polaritas dari setiap koformer yang berbeda sehingga afinitas terhadap airnya pun berbeda. Pemilihan koformer melalui metode *virtual screening tools* agar dapat melihat adanya ikatan hidrogen antara bahan aktif farmasi dengan koformer sehingga dapat digunakan untuk memprediksi pembentukan kokristal.

Kata kunci: Kokristal, kokristal ibuprofen, dan *virtual screening tools*.

Pendahuluan

Kelarutan adalah salah satu sifat fisiko kimia dari obat yang menjadi parameter penting atas laju absorpsi kedalam sirkulasi sistemik untuk mendapatkan respon farmakologi¹. Obat dengan kelarutan yang baik akan menunjukkan profil absorpsi yang baik sehingga ketersediaan hayati obat akan menjadi baik, namun sebaliknya untuk obat-obat yang memiliki kelarutan rendah, obat dengan kelarutan yang rendah akan menunjukkan profil absorpsi yang buruk dan ketersediaan hayati menjadi buruk pula². Bagi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah namun dapat memberikan daya serap membran yang cepat dalam hal ini obat yang termasuk kedalam *Biopharmaceutical drug Classification System* (BCS) Kelas 2 perlu suatu teknik untuk memperbaiki kelarutannya.

Salah satu teknik yang sedang hangat diperbincangkan oleh para peneliti untuk meningkatkan kelarutan adalah kokristal. Kokristal dapat menjadi alternatif dalam desain bentuk padatan obat karena memiliki potensi dalam merubah sifat fisik dari BAF (Bahan Aktif Farmasi) seperti halnya kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitas tanpa mempengaruhi sifat farmakologinya serta dapat diterapkan untuk senyawa – senyawa seperti asam, alkali, netral dan ionik³. Teknik kokristal ini merupakan teknik sederhana yang dilakukan dengan cara penggabungan antara dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen³. Contoh teknik kokristal yang sudah dilakukan yaitu artesunat dengan nikotinamid yang memiliki kelarutan dan laju disolusi 10% lebih tinggi dari artesunat murninya⁴, kemudian antara simvastatin dan nikotinamid yang kelarutan dan disolusinya meningkat signifikan dari simvastatin murninya⁵.

Dalam kurun waktu 10 tahun terakhir banyak BAF yang meningkat kelarutannya seperti halnya ibuprofen. Ibuprofen termasuk kedalam BCS Kelas 2, yaitu memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah dimana memiliki monografi dalam farmakope praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan ibuprofen sebesar 46,9 µg/ml pada suhu 37°C dan 29,1 µg/ml pada suhu 25°C⁶. Dari hasil penelitian mengenai peningkatan kelarutan ibuprofen dengan teknik kokristal bervariasi karena pengaruh dari koformer.

Pengaruh koformer dalam teknik kokristal ini menjadi faktor penentu sehingga diperlukan desain kokristal terlebih dahulu dengan *virtual screening tools* yang bertujuan untuk melihat ikatan hidrogen yang terbentuk diantara dua atau lebih molekul yaitu BAF dengan koformer sehingga pembentukan kokristal dapat diprediksikan⁶.

Metode

Dalam artikel tinjauan ini penulis menggunakan data yang dikumpulkan melalui instrumen pencarian online terbitan nasional ataupun internasional. Artikel didapat dari database elektronik Seperti NCBI, MDPI, Portal Garuda, Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci “Cocrystal” “Cocrystal Ibuprofen”.

Data yang diperoleh mengenai peningkatan kelarutan kokristal ibuprofen sebanyak 7 artikel dengan jenis artikel yang digunakan merupakan original research dalam periode waktu 2010-2020 kemudian artikel terkait sejarah kokristal, definisi kokristal, koformer untuk kokristal, teknik pembuatan kokristal, karakterisasi kokristal dan virtual screening tools sebanyak 28 artikel serta artikel lain yang berkaitan dengan kokristal sebanyak 6 artikel. artikel diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu teknik kokristal serta kokristal ibuprofen dengan berbagai koformer dan ekslusinya yaitu penelitian kokristal lebih dari 10 tahun karena perlu dipertimbangkan kembali metode penelitiannya.

Hasil dan Pembahasan

Sejarah Kokristal

Kokristal pertama kali di temukan oleh Friedrich Wohler pada tahun 1844 antara *quinone* dan *hydroquinone* yang menjadi *quinyhydrone*⁷ kemudin Hoffman-La-Roche membuat obat-obatan pertama dari kokristal pada tahun 1937 yaitu *pyrithyodione* dan *propyphenazone*⁸. Meskipun kokristal dipatenkan pada tahun 1937 penyebutan kokristal tidak digunakan sampai tahun 1967, Ketika itu mereka menggambarkan kokristal dengan kompleks ikatan hidrogen yang terbentuk antara 9-metil adenin dan 1-metil timin hingga pada tahun 2003 banyak perdebatan mengenai definisi dan istilah kokristal⁷, sehingga Aakeroy dan Salmon pada tahun 2005 mengusulkan kriteria untuk teknik kokristal ini⁹ yaitu:

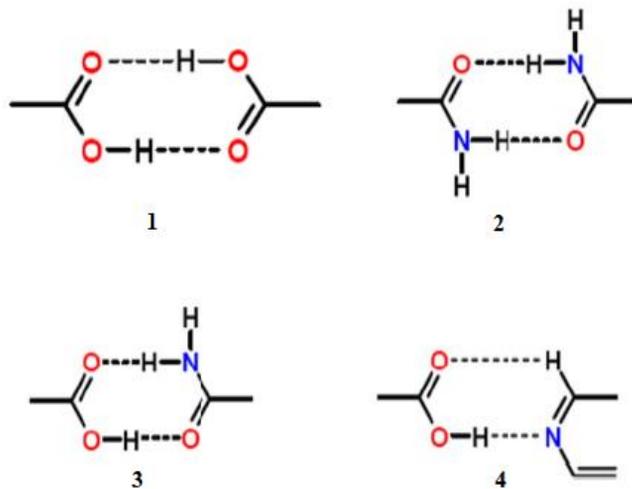
- a. Netralitas bahan
- b. Komponen bahan dalam keadaan padat pada kondisi sekitar
- c. Komponen adalah kristal dan dikombinasikan berdasarkan rasio stoikiometri

Akan tetapi Andrew Bond tidak sepakat dengan kriteria nomor dua dan mengusulkan diganti dengan “molekul kristal multi komponen” untuk menggambarkan bahan kristal yang komponennya padat atau cair dalam kondisi sekitar^{7,10}. *Food and Drug Administration* (FDA) menyebut teknik tersebut dengan kokristal. Definisi kokristal menurut FDA adalah bahan kristal yang terdiri lebih dari satu molekul yang berbeda, biasanya terdiri dari Bahan Aktif Farmasi (BAF) dan pembentuk kokristal atau disebut juga koformer dalam suatu kisi yang sama, sedangkan menurut *Europe Medical Agency* (EMA) kokristal adalah struktur kristal homogen yang terdiri lebih dari satu komponen dalam rasio stoikiometrik tertentu di mana pengaturan dalam kisi kristal tidak didasarkan pada ikatan ion. Struktur kokristal sangat tergantung pada interaksi non-ionik antara koformer dan BAF.

Definisi Kokristal

Kokristal adalah teknik alternatif dalam desain bentuk padatan obat karena memiliki potensi dalam merubah sifat fisik dari BAF seperti halnya kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitas tanpa mepengaruhi sifat farmakologinya¹¹. Kokristal ini merupakan suatu teknik yang dilakukan dengan cara memodifikasi bentuk berdasarkan molekul dimana semua komponen berada pada rasio stokiometri¹², kokristal biasanya terbentuk lebih dari dua molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang biasanya dihubungkan

dengan ikatan nonkovalen seperti gaya *Van der Waals* dan ikatan hidrogen. Desain dari kokristal ini terbentuk antara Bahan Aktif Farmasi (BAF) dan pembentuk kokristal atau disebut dengan koformer yang dihubungkan dengan ikatan antar molekul untuk membentuk suatu formasi supramolekular *synthon*, *synthon* kokristal ini biasanya terjadi pada gugus fungsi asam karboksilat dengan asam karboksilat, asam karboksilat dengan amida, amida dengan nitrogen aromatik, asam karboksilat dengan nitrogen aromatik dan lainnya sehingga *synthon* tersebut diklasifikasikan kedalam dua kategori yaitu *homosynthon* dan *heterosynthon* dengan arti *homosynthon* adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang sama dan *heterosynthon* adalah interaksi antara dua gugus fungsi yang berbeda¹³. Berikut ini contoh interaksi yang terjadi pada BAF dan Koformer yang membentuk Kokristal.



Gambar 1. Ikatan hydrogen dalam kokristal

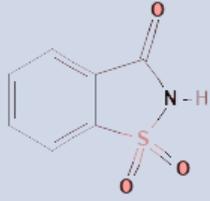
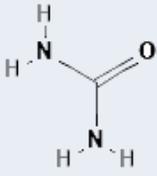
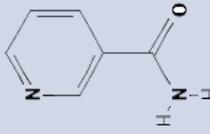
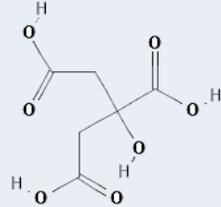
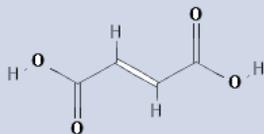
Dalam Gambar 1. Nomor 1 ikatan hidrogen terbentuk akibat interaksi nonkovalen dimana donor dan akseptor proton membentuk formasi *homosynthon* dari asam karboksilat, *homosynthon* pun terlihat lagi dan terbentuk dari gugus amida di nomor 2. Nomor 3 memperlihatkan formasi *heterosynthon* dari asam karboksilat dengan amida, Nomor 4 memperlihatkan formasi *heterosynthon* yang terbentuk dari asam karboksilat dan piridin¹⁴.

Definisi Koformer

Koformer merupakan agen dalam pembentukan kokristal yang dilaksanakan dengan cara BAF dicampurkan bersama koformer melalui berbagai metode^{12,15,16}. Koformer yang digunakan dalam pembentukan kokristal memiliki syarat yaitu tidak boleh beracun, tidak boleh memiliki reaksi yang merugikan, harus bisa diterima secara farmasi, dapat mudah larut dalam air dan hadir di dalam *United State Food and Drug Administration* (USFDA), *Everything Added to Food in the United State* (EAFUS) serta dalam daftar *Generally Recognized As Safe* (GRAS)^{17,18,19}. Pemilihan koformer dalam pembentukan kokristal ini dilakukan melalui pendekatan *synthon*, istilah *synthon* itu sendiri memiliki arti sebuah unit struktural dalam *supramolecular* yang dibentuk dan dirakit oleh operasi sitetik yang mungkin diketahui yang menyertakan interaksi *intermolecular*²⁰.

Supramolecular synthon adalah penyusunan ruang pada interaksi intermolekular yang bertujuan untuk mengenal dan mendesain *synthon* yang cukup kuat agar terjadi pertukaran antara struktur jaringan. Koformer yang memiliki kemampuan untuk membentuk kokristal meliputi asam karboksilat, amida, karbohidrat, asam amino dan alkohol. Gugus fungsi asam karboksilat telah dipelajari dan banyak ditemukan pada penelitian kokristal karena keberadaannya yang luas pada berbagai macam BAF. Dengan adanya komponen donor-akseptor ikatan hidrogen pada senyawanya pembentukan *homosynthon* asam karboksilat melalui ikatan hidrogen C=O H-O secara umum dapat terjadi²⁰. Berikut contoh koformer yang sering digunakan dalam pembentukan kokristal.

Tabel 1. Jenis koformer yang sering digunakan dalam kokristal^{21,22,23}

Koformer	Struktur koformer	BAF
Sakarin		Indometasin
Urea		Nitrofurantoin
Nikotinamid		Teofilin
Asam Sitrat		Dapagliflozin
Asam Fumarat		Meloksisam

Teknik Pembuatan Kokristal

Teknik yang biasa digunakan dalam pembuatan kokristal adalah teknik *Solvent based* dan *Solvent Drop Grinding* namun dalam penelitian lain ada juga yang menggunakan teknik *Antisolvent Addition*, *Hot Melt Extrusion* dan *Supercritical Fluid Technology*.

1. *Solvent-based*

a. *Solvent Evaporation* (Penguapan Pelarut)

Teknik ini pada prinsipnya adalah mencampurkan antara BAF dan koformer kemudian diuapkan dengan pelarut. Pelarut yang digunakan adalah pelarut yang dapat melarutkan antara BAF dengan koformer secara bersama jika pelarut yang dipilih tidak sesuai dengan BAF atau koformer maka zat yang mempunyai kelarutan lebih rendah akan mengendap. Contoh dalam metode ini yaitu ketoprofen dengan asam malonat menggunakan pelarut isopropil alkohol, pelarut dapat melarutkan ketoprofen dan asam malonat sehingga pembentukan kokristal dapat terbentuk²⁶, penambahan pelarut berfungsi sebagai katalis, hal yang diharapkan dalam proses penguapan adalah terjadinya pembentukan berbagai ikatan hidrogen²⁷.

b. *Slurry Conversion* (Pembuburan)

Teknik pembuatan kokristal ini dilakukan dengan cara penambahan pelarut kristalisasi pada zat aktif dan koformer yang sesuai. Proses ini tergantung pada stabilitas fisik dari zat aktif yang berbentuk padat yang dilarutkan untuk membuat larutan. Koformer yang berbentuk padat ditambahkan kedalam larutan tersebut sehingga membentuk suspensi atau bubur kemudian di aduk hingga pembentukan kokristal selesai²⁷.

2. *Solvent Drop Grinding*

Metode ini dinyatakan ramah lingkungan karena dilaksanakan dengan cara BAF dan koformer di gerus dalam mortar kemudian ditambahkan pelarut tetes demi tetes sampai terlihat basah pelarut ditambahkan sedikit berfungsi sebagai katalisator. Pengerusan dilakukan selama 30 menit hingga terbentuk serbuk yang dapat dipisahkan, selain menggunakan mortar bisa juga menggunakan alat seperti *ball mill*. Keuntungan dalam menggunakan metode ini karena sederhana namun dibutuhkan waktu yang lama dalam proses penggilingan²⁷.

3. *Antisolvent Addition*

Teknik ini dibuat dengan prinsip rekristalisasi atau presipitasi dari BAF dan Koformer. Dilakukan dengan cara antisolven seperti air dan aseton ditambahkan pada suhu ruang dengan agitasi²⁷.

4. *Hot Melt Extrusion*

Teknik HME ini dapat diterapkan dalam skala pabrik dengan mengendalikan suhu dan deformasi geser. Keunggulan dari teknik ini yaitu tidak perlu adanya penambahan pelarut namun ada hal-hal yang perlu di perhatikan seperti suhu, putaran kecepatan sekrup dan *feed rate*.

Hal lain yang dapat mempengaruhi pembentukan kokristal melalui teknik ini yaitu pengaturan suhu diatas titik leleh eutektik menjadi syarat kokristal dapat terbentuk serta stabilitas termodinamika dari senyawa²⁷.

5. *Supercritical Fluid Technology*

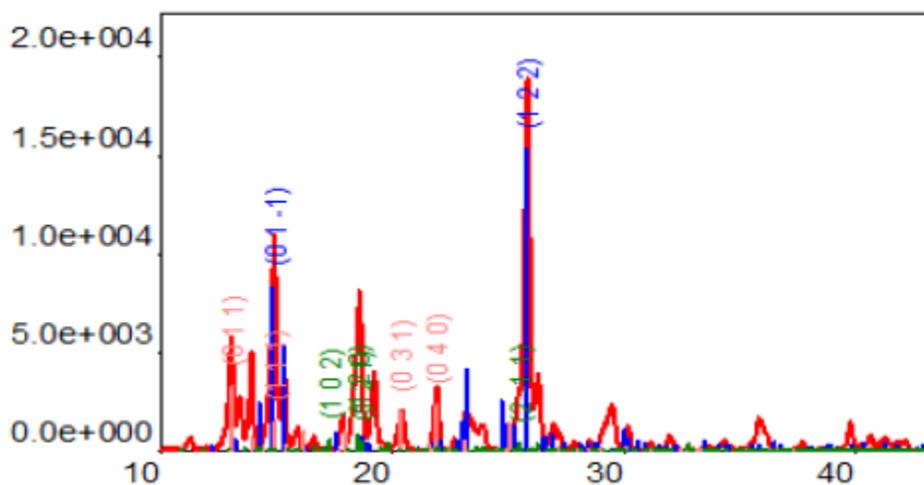
Teknik ini membicarakan teknologi cairan superkritis yang digunakan dalam skrining dan desain dari kokristal. Pembentukan kokristal dengan teknik ini berfokus pada tiga cara yaitu sifat-sifat cairan superkritis, pelarut antisolvent dan proses peningkatan atomisasi. Keuntungan dari teknik ini yaitu kokristal yang didapat bisa berbagai morfologi namun teknik ini sangat mahal karena butuh teknologi yang modern²⁷.

Karakterisasi Kokristal

Karakterisasi kokristal ini menggunakan empat instrumen yaitu *X-Ray Diffractometry*, *Fourier Transform Infra Red*, *Scanning Electron Microscopy*, dan *Differential Scanning Calorimetry*.

1. *X-Ray Diffractometry*

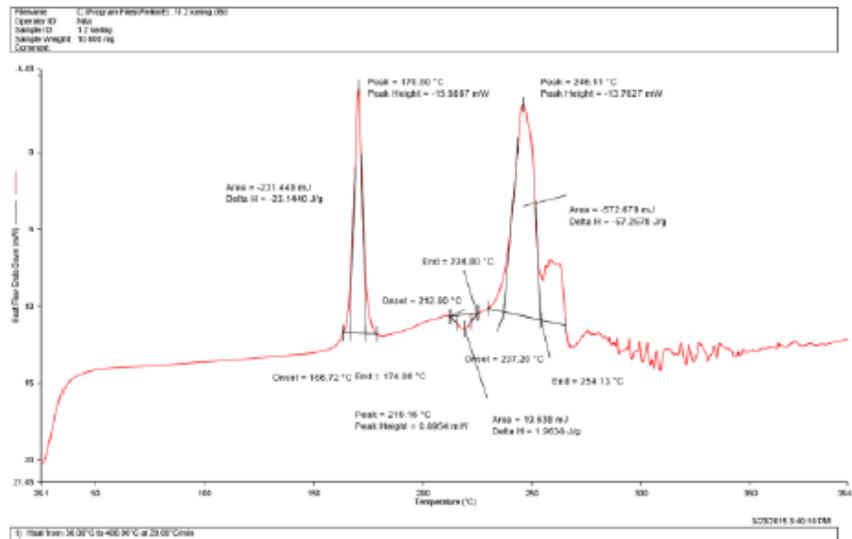
X-Ray Diffractometry (XRD) digunakan dalam karakterisasi kokristal dan menjadi hal yang paling pokok dalam mengkonfirmasi pembuatan kokristal, karena dapat mendeteksi fase kristalin baru yang terbentuk dengan cara membedakan pola difraksi, jika pola difraksi berbeda dengan BAF dan juga koformer maka dikonfirmasi pembuatan kokristal telah berhasil. XRD ini Pada prinsipnya memendarkan cahaya sinar-X untuk membentuk suatu pola difraksi. XRD mempertahankan panjang gelombang agar tetap konstan sehingga akan memunculkan spektrum yang spesifik²⁸. Berikut contoh hasil XRD antara meloxicam dengan paraaminobenzoat².



Gambar 2. Difraktogram XRD kokristal Meloxicam 1:2 (*Copyright: Haeria, Nurslahati and Jurusan 2018*²)

2. Differential Scanning Calorimetry

Differential Scanning Calorimetry (DSC) ini adalah suatu teknik eksperimental yang berbicara tentang perubahan sifat termodinamika yang terjadi pada saat kokristal diberi panas. DSC dalam penelitian kokristal berfungsi untuk mengevaluasi perubahan sifat fisika dan kimia dari kokristal yang melibatkan fase endotermis dan eksotermis. Yang menjadi parameter instrumen ini adalah titik lebur dari kokristal²⁹. Berikut contoh hasil DSC antara meloxicam dengan paraaminobenzoat².

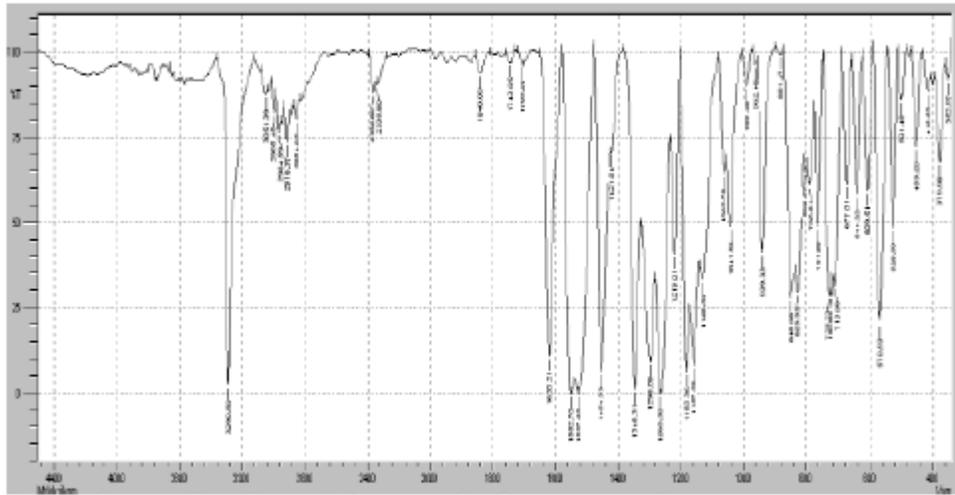


Gambar 3. Hasil analisis DSC dari kokristal 1:2 (*Copyright*: Haeria, Nurslahari, and Jurusan 2018²)

Pada gambar 3 hasil analisis DSC menunjukkan kokristal 1:2 didapatkan dua puncak eksotermis, yaitu pada 170,80 °C dan 246,11 °C yang mengindikasikan bahwa terjadi interaksi fisika antara BAF meloksikam dengan Kofomer asam para aminobenzoat dimana terjadi penurunan titik lebur setelah dibentuknya kokristal.

3. Fourier Transform Infra Red

Fourier Transform Infra Red (FTIR) adalah spektroskopi infra merah yang dilengkapi dengan transformasi fourier untuk menganalisis adanya gugus fungsi dari kokristal. Spektrum infra merah dari kokristal adalah hasil transisi antara tingkat energi dengan getaran yang berlainan. Biasanya dalam spektrum FTIR banyak puncak yang terdeteksi sehingga perlu memperhatikan letak dari frekuensinya, bentuk frekuensi yang melebar atau menajam dan intensitas yang kuat atau lemah, sehingga bisa dibedakan antara spektrum-spektrum dari suatu zat dalam kokristal³⁰. Berikut contoh hasil FTIR antara meloxicam dengan paraaminobenzoat².

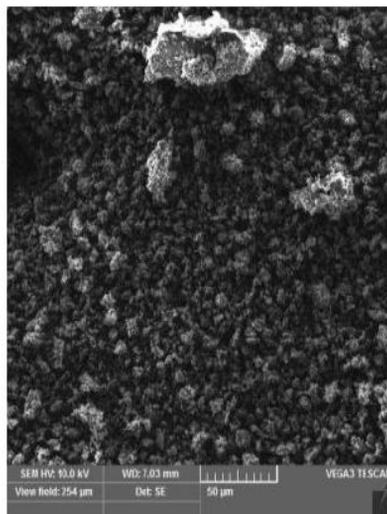


Gambar 4. Spektrum IR untuk kokristal meloxicam 1:2 (*Copyright: Haeria, Nurslahari and Jurusan 2018*²)

Pada gambar 4 hasil analisis FTIR menunjukkan bahwa pada serapan N–H (stretching) spektrum koformer asam para aminobenzoat dari bilangan gelombang 3361,93-3462,22 cm^{-1} terjadi penurunan intensitas.

4. Scanning Electron Microscopy

Scanning electron Microscopy (SEM) adalah suatu instrumen yang difungsikan untuk melihat morfologi dari kokristal. SEM ini merupakan instrument yang mengeluarkan berkas electron pada tegangan yang dipercepat sebesar 2 – 30 kV. Berkas elektron yang dibuat tersebut ditembuskan pada lensa - lensa *electromagnetic* untuk menghasilkan foto berukuran kurang dari 10nm pada kokristal dan hasilnya ditunjukkan dalam bentuk film fotografi³¹. Berikut contoh hasil analisis SEM antara meloxicam dengan paraaminobenzoat².



Gambar 5. SEM Morfologi kokristal meloxicam 1:2 (*Copyright: Haeria, Nurslahari and Jurusan 2018*²)

Pada gambar 5 menunjukkan bahwa morfologi kokristal meloxicam 1:2 membentuk Triclinic dan orthorhombik. Bentuk Kristal diketahui setelah dilakukan uji XRD.

Kokristal ibuprofen dengan berbagai koformer

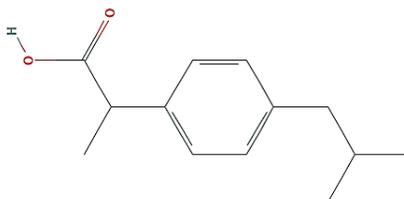
Tabel 2. Kokristal ibuprofen dengan berbagai koformer^{32,33,34}.

BAF	Koformer	Hasil
Ibuprofen Lysin	Polyvinylpyrrolidone K25 dan Polyvinylpyrrolidone K30	Pembuatan kokristal ibuprofen menggunakan metode solvent evaporation dan solvent drop grinding dan telah dikonfirmasi pembentukan kokristal ibuprofen dengan instrumen DSC, FTIR, XRD dan SEM. kokristal ibuprofen meningkatkan kelarutan sebesar 5,99 % dari pada ibuprofen lysin murninya
Ibuprofen	Asam Oksalat dan Asam Sitrat	Kokristal terbentuk antara Asam Oksalat dan Asam Sitrat menggunakan metode neat grinding yang telah dikonfirmasi dengan instrumen XRD, DSC dan Juga FTIR. Pada penelitian ini tidak diteliti kelarutannya hanya penelitian terhadap pembentukan kokristal.
Ibuprofen	Nikotinamid	Kokristal ibuprofen terbentuk menggunakan metode solvent evaporation dikonfirmasi oleh PXRD, DTA dan SEM. Kelarutan kokristal ibuprofen sebesar 125 µg/ml dalam air suling (dianalisis dengan MRT Duncan's mengikuti one way ANOVA dengan interval kepercayaan sebesar 95%)
Ibuprofen	Asam Amino (Glisin, Alanin, Prolin)	Pembuatan kokristal menggunakan metode <i>solvent drop grinding</i> dan <i>neat grinding</i> yang terbentuk hanya antara Ibuprofen dengan Prolin dan sedikit perubahan dengan alanin, sedangkan dengan glisin tidak terbentuk kokristal. kokristal terbentuk dikonfirmasi dengan XRD, DSC, FTIR. Dalam penelitian ini hanya meneliti pembentukan kokristal saja.
Ibuprofen	Sakarin	Kokristal ibuprofen dibuat dengan metode <i>solvent drop grinding</i> dan dikonfirmasi terbentuknya kokristal ibuprofen melalui instrumen XRD, DSC, FTIR. Pada penelitian ini hanya meneliti pembentukan kokristal saja.

Tabel 3. Tabel lanjutan^{35,36,37,38}.

BAF	Koformer	Hasil
Ibuprofen	Asam Benzoat, Asam 3-Aminobenzoat, Asam Sinamat	Pembentukan kokristal ibuprofen melalui metode <i>solvent drop grinding</i> dan telah dikonfirmasi dengan FTIR, DSC, XRD. kokristal ibuprofen dengan koformer Asam Benzoat menunjukkan peningkatan kelarutan 7 kali dari ibuprofen murninya sedangkan kokristal ibuprofen dengan koformer Asam 3-Aminobenzoat dan Asam Sinamat menunjukkan peningkatan kelarutan 3 kali dari ibuprofen murninya
Ibuprofen	Famotidin	Pembentukan kokristal ini menggunakan teknik <i>solvent drop grinding</i> yang telah dikonfirmasi oleh PXRD, FTIR dan juga DTA. Pada penelitian ini hanya meneliti pembentukan kokristal saja.

Koformer memiliki peran penting dalam pembentukan kokristal karena pengaruh koformer ini kokristal dapat meningkatkan kelarutan dari ibuprofen. Koformer yang dipilih ini bisa berupa zat tambahan pada makanan, pengawet, eksipien farmasi dan zat aktif lain yang dapat berikatan secara nonkovalen³⁹. Kokristal Ibuprofen dengan berbagai koformer ini dapat terbentuk karena dalam struktur ibuprofen terdapat asam karboksilat yang dapat berikatan secara *homosynthon* atau *heterosynthon*.

**Gambar 6.** Struktur Kimia Ibuprofen

Melihat dari tabel 3 dan 4 hasil pengamatan berdasarkan gugus fungsi. Kokristal ibuprofen dengan koformer asam oksalat, asam sitrat dapat membentuk kokristal karena masing-masing memiliki gugus asam karboksilat yang membentuk ikatan *homosynthon*¹⁴. Kemudian koformer asam amino yaitu prolin, alanin dapat terbentuk kokristal ibuprofen pula namun ibuprofen dengan koformer glisin tidak terbentuk kokristal dilihat dari pengamatan profil endotermik yang menunjukkan adanya dua puncak yang mana sesuai dengan ibuprofen dan glisin murni dikarenakan glisin memiliki nilai pK_{a2} lebih dari 3 unit. Kokristal ibuprofen dengan koformer famotidin dan sakarin bisa membentuk kokristal karena adanya gugus fungsi amida dan keton yang membentuk ikatan *heterosynthon* dengan ibuprofen⁴⁰.

Kokristal ibuprofen dengan koformer asam benzoat meningkatkan kelarutan ibuprofen sebesar 7 kalinya, koformer asam 3-aminobenzoat dan asam sinamat meningkatkan kelarutan ibuprofen sebesar 3 kalinya, kemudian koformer PVP 25 dan PVP 30 meningkatkan kelarutan ibuprofen sebesar 5,99 %, serta koformer nikotinamid yang meningkatkan kelarutan ibuprofen sebesar 125 µg/ml dalam air suling. Perbedaan data besaran peningkatan kelarutan dari kokristal ibuprofen dengan berbagai koformer ini diakibatkan dari polaritas koformer yang berbeda sehingga afinitas terhadap airnya pun berbeda⁴¹.

Desain kokristal dengan *virtual screening tools*

Desain kokristal ini dapat dilakukan melalui *virtual screening tools* dengan menggunakan aplikasi *molecular modelling* dan *molecular docking* untuk melihat interaksi antar atom dan kekuatan interaksinya sehingga dapat digunakan untuk pemilihan koformer sehingga pembentukan kokristal dapat diprediksikan⁴².

Parameter dalam penggunaan *virtual screening tools* dalam hal ini adalah *molecular docking* yaitu adanya ikatan hidrogen, ikatan $\pi - \pi$, interaksi *Van Der Waals* dan energi bebas gibbs yang semakin kecil atau negatif, energi bebas gibbs yang semakin negatif menandakan semakin polar zat tersebut dan akan membuat nilai keelektronegatifan suatu senyawa semakin besar kemudian mudah untuk berikatan sehingga akan berpengaruh pada kelarutan suatu senyawa⁴¹. Melihat dari tabel 3 dan 4 hasil pengamatan berdasarkan gugus fungsi. Kokristal ibuprofen dengan koformer asam oksalat, asam sitrat dapat membentuk kokristal karena masing-masing memiliki gugus asam karboksilat yang membentuk ikatan *homosynthon*¹⁴.

Kesimpulan

Kokristal merupakan teknik memodifikasi bentuk padatan berdasarkan molekul dengan adanya penambahan gugus hidrogen kemudian perbedaan data kelarutan kokristal ibuprofen dengan berbagai koformer ini diakibatkan dari perbedaan polaritas masing-masing koformer sehingga pemilihan koformer menjadi penentu dalam pembentukan kokristal agar dapat membuat suatu BAF meningkat dalam segi kelarutannya. Pemilihan koformer ini dapat dilakukan melalui *virtual screening tools* untuk memprediksi ikatan hidrogen yang terbentuk.

Daftar Pustaka

1. Zaini E et al. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan', *Jurnal Farmasi Indonesia*,. 2011;5(4) pp(March 2014):205-212.
2. Haeria, Nurshalati Tahar AZ, Jurusan. Pembentukan, Karakterisasi, Dan Uji Disolusi Kokristal Meloksikam Dengan Asam Paraaminobenzoat. 2018;6(36):17-24.
3. Aakeröy CB, Fasulo ME, Desper J. Cocrystal or salt: Does it really matter? *Mol Pharm*. 2007;4(3):317-322. doi:10.1021/mp060126o.
4. Setyawan D, Sari R, Yusuf H, Primaharinastiti R. Preparation and characterization of artesunate - Nicotinamide cocrystal by solvent evaporation and slurry method. *Asian J Pharm Clin Res*. 2014;7(SUPPL. 1):62-65.

5. Sopyan I, Fudholi A, Muchtaridi M, Sari IP. Simvastatin-nicotinamide co-crystal: Design, preparation and preliminary characterization. *Trop J Pharm Res.* 2017;16(2):297-303. doi:10.4314/tjpr.v16i2.6.
6. Xu L, Li SM, Wang Y, Wei M, Yao HM, Sunada H. Improvement of dissolution rate of ibuprofen by solid dispersion systems with Kollicoat IR using a pulse combustion dryer system. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2009;19(2):113-118. doi:10.1016/S1773-2247(09)50018-4.
7. Karagianni A, Malamataris M, Kachrimanis K. Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):1-30. doi:10.3390/pharmaceutics10010018.
8. Sopyan I, Alfauziah TQ, Gozali D. Better in solubility enhancement: Salt or cocrystal? *Int J Res Pharm Sci.* 2019;10(4):3013-3025. doi:10.26452/ijrps.v10i4.1589.
9. Aakeröy CB, Salmon DJ. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility. *CrystEngComm.* 2005;7(72):439-448. doi:10.1039/b505883j.
10. Bond AD. What is a co-crystal? *CrystEngComm.* 2007;9(9):833-834. doi:10.1039/b708112j.
11. He G, Chow PS, Tan RBH. Screening for cocrystallization tendency: The role of intermolecular interactions. *AIChE Annu Meet Conf Proc.* 2008:9890-9895.
12. Gozali D, Bahti HH, Soewandhi SN. Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *J Sains Mater Indones.* 2012;(April):103-110.
13. Chaudhari S, Nikam SA, Khatri N, Wakde S. Co-Crystals: a Review. *J Drug Deliv Ther.* 2018;8(6-s):350-358. doi:10.22270/jddt.v8i6-s.2194.
14. Kuminek G, Cao F, Bahia de Oliveira da Rocha A, Gonçalves Cardoso S, Rodríguez-Hornedo N. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;101:143-166. doi:10.1016/j.addr.2016.04.022.
15. Jones W, Motherwell WDS, Trask A V. Introduction. 2006;31(November):875-879. http://m.jonesday.com/files/Publication/6c660a3c-9b3e-45be-9b10-0edd5a532f88/Presentation/PublicationAttachment/4a2ebdd9-a23f-412f-b41b-8bbc835be962/Trask_MRSBull_Nov06.pdf
16. Zaworotko M. Crystal engineering of co-crystals and their relevance to pharmaceuticals and solid-state chemistry. *Acta Crystallogr Sect A Found Crystallogr.* 2008;64(a1):C11-C12. doi:10.1107/s0108767308099637.
17. Karimi-Jafari M, Padrela L, Walker GM, Croker DM. Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. *Cryst Growth Des.* 2018;18(10):6370-6387. doi:10.1021/acs.cgd.8b00933.
18. Cerreia Vioglio P, Chierotti MR, Gobetto R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;117:86-110. doi:10.1016/j.addr.2017.07.001.
19. Shaikh R, Singh R, Walker GM, Croker DM. Pharmaceutical Cocrystal Drug Products: An Outlook on Product Development. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(12):1033-1048. doi:10.1016/j.tips.2018.10.006.

20. Kumar S, Nanda A. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Indian J Pharm Sci.* 2017;79(6):858-871. doi:10.4172/pharmaceutical-sciences.1000302.
21. Basavoju S, Boström D, Velaga SP. Indomethacin-saccharin cocrystal: Design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization. *Pharm Res.* 2008;25(3):530-541. doi:10.1007/s11095-007-9394-1.
22. Khan E, Shukla A, Jadav N, et al. Study of molecular structure, chemical reactivity and H-bonding interactions in the cocrystal of nitrofurantoin with urea. *New J Chem.* 2017;41(19):11069-11078. doi:10.1039/c7nj01345k.
23. Lu J, Rohani S. Preparation and characterization of theophylline-nicotinamide cocrystal. *Org Process Res Dev.* 2009;13(6):1269-1275. doi:10.1021/op900047r.
24. Deng JH, Lu TB, Sun CC, Chen JM. Dapagliflozin-citric acid cocrystal showing better solid state properties than dapagliflozin. *Eur J Pharm Sci.* 2017;104:255-261. doi:10.1016/j.ejps.2017.04.008.
25. Fernandes RP, do Nascimento ALCS, Carvalho ACS, Teixeira JA, Ionashiro M, Caires FJ. Mechanochemical synthesis, characterization, and thermal behavior of meloxicam cocrystals with salicylic acid, fumaric acid, and malic acid. *J Therm Anal Calorim.* 2019;138(1):765-777. doi:10.1007/s10973-019-08118-7.
26. Wicaksono Y, Setyawan D, Siswandono. Formation of ketoprofen-malonic acid cocrystal by solvent evaporation method. *Indones J Chem.* 2017;17(2):161-166. doi:10.22146/ijc.24884.
27. Handayani FW, Muhtadi A, Farmasi F, et al. Farmaka Farmaka. *Farmaka.* 2013;4:1-15.
28. Hiendrawan S, Hartanti AW, Veriansyah B, Widjojokusumo E, Tjandrawinata RR. Solubility Enhancement of Ketoconazole Via Salt and Cocrystal Formation. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(7):160-164.
29. Cooper A, Nutley M a., Wadood A. Protein-Ligand Interactions: hydrodynamics and calorimetry-Differential scanning microcalorimetry. 2000:287-318. doi:10.1016/j.bpc.2005.06.012.
30. Silviyah S, Widodo SC, Masrurh. Penggunaan Metode FT-IR (Fourier Transform Infra Red) untuk Mengidentifikasi Gugus Fungsi pada Proses Pembaluran Penderita Miopia. 2014:1-28.
31. Anggraeni ND. Analisa SEM (Scanning Electron Microscopy) dalam Pemantauan Proses Oksidasi Magnetite Menjadi Hematite. *Semin Nas - VII Rekayasa dan Apl Tek Mesin di Ind.* 2008;(March):50-56.
32. Kulkarni A, Bachhav R, Hol V, Shete S. Original Article CO-CRYSTALS OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT-IBUPROFEN LYSINE. 2020;12(3).
33. Othman MF, Anuar N, Ad Rahman S, Ahmad Taifuddin NA. Cocrystal Screening of Ibuprofen with Oxalic Acid and Citric Acid via Grinding Method. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2018;358(1). doi:10.1088/1757-899X/358/1/012065.
34. Yuliandra Y, Zaini E, Syofyan S, et al. Cocrystal of ibuprofen–nicotinamide: Solid-state characterization and in vivo analgesic activity evaluation. *Sci Pharm.* 2018;86(2). doi:10.3390/scipharm86020023.
35. Othman MF, Jamburi N, Anuar N, Abd Rahim S, Rohalim NH. Ibuprofen-amino acids co-crystal screening via co-grinding methods. *MATEC Web Conf.* 2016;69(January). doi:10.1051/mateccconf/20166903002.

36. Abd Hashib S, Anuar N, Jamburi N, Ahmad NF, Abd Rahim S. Screening for Ibuprofen-Sachharin Co-Crystal Formation in Wet Milling. *Appl Mech Mater.* 2015;754-755:1002-1006. doi:10.4028/www.scientific.net/amm.754-755.1002
37. Bhosale A V., Agrawal GP, Mishra P. Preparation and characterization of mutual prodrugs of ibuprofen. *Indian J Pharm Sci.* 2004;66(2):158-163.
38. Zaini E, Fitriani L, Indarwita M, Fillah UA, Nofita R, Novita G. Formation and Characterization of Ibuprofen – Famotidine Co - crystal. 2010:62.
39. Article R. Co-C 3. *Indian J Pharm Sci.* 2009;71:359-370. doi:10.4103/0250-474X.57283.
40. Jayasankar A, Somwangthanaroj A, Shao ZJ, Rodríguez-Hornedo N. Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. *Pharm Res.* 2006;23(10):2381-2392. doi:10.1007/s11095-006-9110-6.
41. Agustiani RD, Darusman F, Effendi DH. Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid dengan Koformer Asam Malonat Melalui Metode Kokristalisasi dan Kimia Komputasi 1. *Pros Penelit Spes Unisba 2015.* 2015:1-6.
42. Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Int J Pharm.* 2011;419(1-2):1-11. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.07.037.

