



Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi melalui Pembentukan Ko-Kristal dengan berbagai Koformer: *Literature Review*

Benni Iskandar^{1,2,3*}, Diah Puti Azzahra¹, Ervina Rahmayani¹, Fauziah Nur Afifah¹, Khairotun Nisa¹, Mira Aisyah¹, Mutia Wildana Zahra¹, Najwa Nabila¹, Nurbaiti Jannah¹, Putri Anggraini¹, Tri Nur Fitriani¹, Vania Nafisa¹, Widia Putri Dayuri¹, Deni Anggraini^{1,3}, Leny⁴, Gressy Novita^{1,3}

¹Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Indonesia

²Program Studi D3 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Indonesia

³Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Indonesia

⁴Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Indonesia

*Email : benniiskandar@stifar-riau.ac.id

(Submit 22/07/2026, Revisi 06/08/2026, Diterima 31/08/2026, Terbit 29/09/2026)

Abstrak

Kelarutan air yang rendah dari bahan aktif farmasi (*Active Pharmaceutical Ingredients/API*) merupakan tantangan besar dalam pengembangan sediaan obat, karena dapat secara langsung membatasi bioavailabilitas dan efektivitas terapeutik suatu produk farmasi. API yang memiliki kelarutan rendah umumnya menunjukkan penyerapan yang terbatas di saluran pencernaan, sehingga menghasilkan profil farmakokinetik yang kurang optimal. Untuk mengatasi permasalahan ini, salah satu pendekatan yang menjanjikan dan semakin banyak mendapat perhatian adalah pembentukan ko-kristal farmasi. Ko-kristal merupakan sistem kristalin multikomponen yang terdiri atas API dan koformer, yang terikat melalui interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen. Kajian ini bertujuan untuk mengeksplorasi secara komprehensif berbagai metode ko-kristalisasi serta peran beragam koformer dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi API. Studi ini merupakan kajian pustaka yang merangkum hasil dari 12 artikel penelitian yang menunjukkan keberhasilan pembentukan ko-kristal dalam meningkatkan kelarutan obat. Beberapa metode yang digunakan antara lain adalah *solvent drop grinding*, *liquid-assisted grinding*, *kristalisasi slurry*, dan evaporasi pelarut. Teknik-teknik tersebut telah berhasil digunakan untuk membentuk ko-kristal antara API dengan berbagai jenis koformer, seperti asam malat, asam tartarat, resorsinol, dan prolin. Hasil dari studi yang dikaji menunjukkan bahwa pembentukan ko-kristal secara konsisten mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi API secara signifikan tanpa mengubah struktur kimianya, sehingga tetap mempertahankan aktivitas biologisnya. Selain itu, ko-kristal juga dapat memodifikasi sifat fisikokimia API, seperti titik leleh, higroskopisitas, dan perilaku mekanik, menjadikannya suatu pendekatan yang fleksibel dan aplikatif dalam bidang formulasi farmasi. Dengan demikian, teknologi ko-kristalisasi farmasi merupakan teknik yang andal dan efisien yang memiliki potensi besar dalam pengembangan obat modern. Melalui peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas API yang rendah kelarutan, metode ini dapat berkontribusi secara signifikan terhadap desain formulasi farmasi yang lebih efektif dan ramah bagi pasien.

Dengan demikian, pemilihan metode ko-kristalisasi dan koformer yang sesuai dapat meningkatkan kelarutan serta laju disolusi API yang sukar larut dan mendukung pengembangan formulasi obat dengan bioavailabilitas yang lebih baik.

Kata kunci: Ko-kristalisasi, Disolusi, Kelarutan obat, Koformer, *Active Pharmaceutical Ingredients*

Pendahuluan

Kelarutan merupakan jumlah maksimum zat yang dapat larut dalam jumlah tertentu pelarut. Salah satu yang dapat mempengaruhi kelarutan suatu zat yaitu penambahan jenis tertentu. Kelarutan suatu zat sangat dipengaruhi oleh polaritas pelarut. Pelarut polar akan melarutkan zat-zat polar dan ionik, begitu pula sebaliknya. Adakalanya suatu zat lebih mudah larut dalam pelarut tunggalnya. Fenomena ini dikenal dengan istilah *co-solvency*, sedangkan bahan pelarut didalam pelarut campur yang mampu meningkatkan kelarutan dari zat tersebut disebut dengan *co-solvent* (1,2).

Kelarutan rendah dari bahan aktif merupakan tantangan dalam pengembangan suatu obat baru untuk meningkatkan aspek farmakokinetika dan aktifitas farmakologinya (3,4). Modifikasi bahan aktif farmasi diperlukan untuk mengatasi masalah kelarutan obat yang rendah agar pengobatan kepada pasien lebih efisien serta harga tetap terjangkau, salah satu contohnya dengan modifikasi kristal (4).

Koformer merupakan agen kokristalisasi yang berinteraksi secara non-ionik dengan bahan aktif farmasi dalam kisi kristal (5,6). Molekul obat yang potensial atau eksipien dengan berat molekul rendah dapat digunakan sebagai koformer (7). Bahan aktif dan koformer yang sesuai menyebabkan interaksi melalui ikatan hidrogen dan interaksi van der Waals. Koformer memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan tidak mudah menguap (8,9).

Kokristalisasi merupakan metode rekayasa kristal yang berkembang dan dimanfaatkan untuk memodifikasi sifat zat aktif (10,11). Kokristal adalah material padat yang terbentuk dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda, terhubung melalui ikatan antarmolekul seperti ikatan hidrogen dan van der Waals. Kokristal terdiri dari dua komponen yaitu zat aktif dan koformer (pembentuk kokristal) yang biasanya berada dalam posisi netral (3,12).

Kelarutan dalam air menjadi salah satu parameter penting dalam pengembangan sediaan farmasi karena bahan aktif farmasi harus berada dalam keadaan terlarut sebelum dapat menembus membran biologis dan diserap oleh tubuh. Bahan aktif farmasi dengan kelarutan rendah umumnya memiliki laju disolusi yang lambat, sehingga jumlah obat yang tersedia untuk diabsorpsi menjadi terbatas. Kondisi tersebut dapat menyebabkan bioavailabilitas rendah, variasi respons antarindividu, keterlambatan timbulnya efek terapi, dan kebutuhan dosis yang lebih besar (10,11).

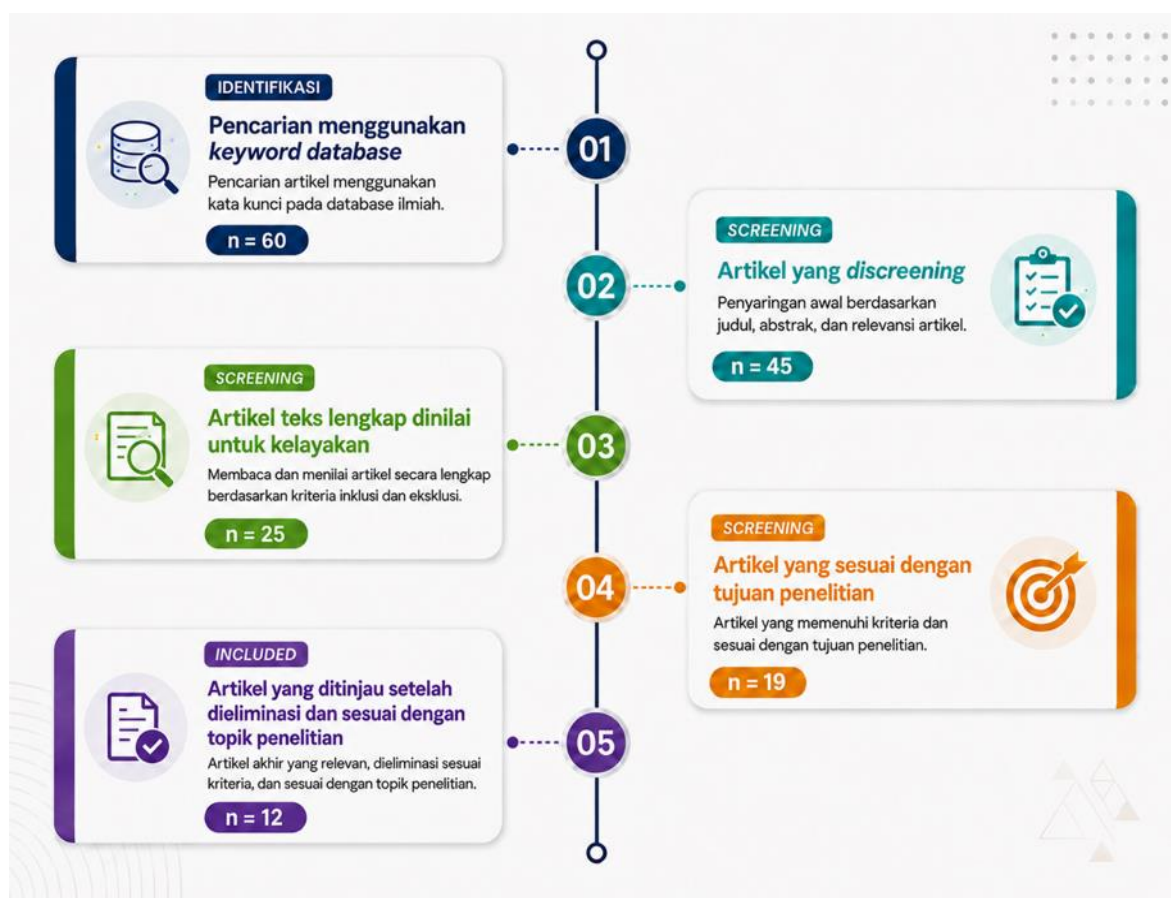
Keberhasilan pembentukan ko-kristal dipengaruhi oleh metode ko-kristalisasi yang digunakan. Beberapa metode yang telah dikembangkan meliputi penggilingan dengan penambahan sedikit pelarut (*solvent drop grinding*), penggilingan berbantuan cairan (*liquid-assisted grinding*), kristalisasi *slurry*, dan evaporasi pelarut. Pemilihan metode perlu disesuaikan dengan kelarutan bahan aktif dan koformer, stabilitas bahan terhadap kondisi proses, serta karakteristik fase kristal yang ingin dihasilkan. Penelitian mengenai ko-kristal farmasi telah banyak dilakukan, tetapi informasi mengenai hubungan antara jenis koformer, metode ko-kristalisasi, dan peningkatan kelarutan bahan aktif masih tersebar dalam berbagai artikel. Perbedaan pasangan bahan aktif–koformer, metode preparasi, perbandingan molar, dan kondisi pengujian juga menghasilkan tingkat peningkatan kelarutan yang berbeda. Oleh karena itu, diperlukan kajian yang merangkum hasil penelitian tersebut agar pengaruh pemilihan koformer dan metode ko-kristalisasi dapat dipahami secara lebih menyeluruh (6,7,8).

Kebaruan kajian ini terletak pada analisis terpadu terhadap 12 artikel penelitian dengan membandingkan jenis koformer, metode ko-kristalisasi, interaksi antarmolekul, serta perubahan kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi. Kajian ini bertujuan untuk mengeksplorasi berbagai metode ko-kristalisasi dan menjelaskan peran beragam koformer dalam meningkatkan kelarutan serta laju disolusi bahan aktif farmasi. Hasil kajian diharapkan dapat menjadi rujukan dalam memilih kombinasi bahan aktif, koformer, dan metode ko-kristalisasi untuk pengembangan formulasi obat dengan kelarutan yang lebih baik (7,8,11).

Urgensi kajian ini didasarkan pada masih tingginya kebutuhan terhadap metode peningkatan kelarutan bahan aktif farmasi yang sukar larut dalam air karena kondisi tersebut dapat membatasi laju disolusi, absorpsi, dan bioavailabilitas obat. Meskipun pembentukan ko-kristal telah banyak diteliti, informasi mengenai keterkaitan antara jenis koformer, metode ko-kristalisasi, dan peningkatan kelarutan masih tersebar dalam berbagai penelitian. Kebaruan kajian ini terletak pada analisis terpadu terhadap 12 artikel penelitian yang membandingkan jenis koformer, metode ko-kristalisasi, interaksi antarmolekul, serta pengaruhnya terhadap kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi. Kajian ini bertujuan untuk mengidentifikasi metode dan koformer yang berpotensi menghasilkan peningkatan kelarutan sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam pengembangan formulasi obat yang sukar larut.

Metode

Penelitian dan review ini menggunakan metode studi literatur menggunakan pustaka berupa artikel ilmiah yang telah dipublikasikan pada jurnal nasional dan internasional. Penelusuran artikel ilmiah dilakukan secara online melalui Google Scholar PubMed, dan Science Direct dengan kata kunci kokristal, koformer dan laju disolusi kokristal. Berdasarkan hasil pencarian, diperoleh 12 artikel utama mengenai pembentukan kokristal dalam upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi suatu bahan aktif farmasi (**Gambar 1**).



Gambar 1. Design dan Alur Review

Review dan studi ini menggunakan pendekatan studi literatur (*literature review*), yaitu metode penelitian yang dilakukan dengan cara menelaah, mengkaji, dan menganalisis berbagai referensi ilmiah yang relevan dengan topik yang diteliti. Dalam hal ini, fokus penelitian adalah mengeksplorasi berbagai metode pembentukan kokristal serta peran koformer dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi (*Active Pharmaceutical Ingredients/API*) yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Metode ini dipilih karena dianggap efisien untuk menghimpun berbagai hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, sehingga dapat memberikan gambaran umum serta bukti ilmiah yang komprehensif mengenai efektivitas teknik kokristalisasi (Gambar 1).

Pencarian literatur dilakukan secara daring melalui beberapa sumber ilmiah, terutama menggunakan Google Scholar, PubMed, dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian artikel antara lain: kokristal, koformer, dan laju disolusi kokristal. Artikel yang dicari adalah artikel eksperimental yang memuat hasil penelitian laboratorium terkait pembuatan kokristal untuk meningkatkan sifat biofarmasetika dari senyawa aktif, terutama kelarutan dan laju disolusi dalam air atau medium simulasi biologis lainnya.

Melalui proses penyaringan dan seleksi yang cermat, diperoleh 12 artikel utama yang sesuai dengan kriteria inklusi. Artikel-artikel tersebut dipilih karena memenuhi

syarat berupa: membahas zat aktif farmasi yang memiliki kelarutan rendah, melibatkan pembentukan kokristal dengan koformer tertentu, menggunakan metode pembuatan yang terstandar (misalnya *solvent drop grinding*, *liquid-assisted grinding*, *slurry*, *solvent evaporation*, *neat grinding*), serta menyajikan data kuantitatif mengenai peningkatan kelarutan atau laju disolusi.

Selanjutnya, setiap artikel dianalisis untuk mendapatkan data penting seperti nama koformer, jenis zat aktif yang digunakan, efek farmakologis zat aktif, metode kokristalisasi yang digunakan, dan hasil uji kelarutan maupun disolusi yang diperoleh. Data dari semua artikel tersebut kemudian disajikan dalam bentuk tabel agar mempermudah proses perbandingan dan identifikasi pola atau kecenderungan yang terjadi dari satu studi ke studi lain. Penyajian secara sistematis ini juga membantu dalam menyusun pembahasan dan menyimpulkan hasil dari seluruh literatur yang telah ditinjau.

Penggunaan metode studi literatur ini memberikan gambaran luas tentang keberhasilan teknik kokristalisasi dalam meningkatkan kelarutan senyawa farmasi tanpa harus melakukan eksperimen langsung di laboratorium. Meskipun metode ini tidak melibatkan pengujian eksperimental secara primer, analisis data sekunder dari berbagai jurnal yang kredibel memungkinkan peneliti untuk menarik kesimpulan yang kuat dan didukung oleh hasil empiris dari banyak sumber.

Dengan demikian, pendekatan ini menjadi dasar yang kuat dalam mengusulkan strategi formulasi farmasi modern, khususnya untuk senyawa yang tergolong sulit larut air, agar dapat dikembangkan menjadi sediaan obat yang lebih efektif, stabil, dan memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi (13,14). Hasil studi literatur ini diharapkan dapat menjadi rujukan penting bagi para akademisi dan praktisi dalam merancang formulasi berbasis kokristal di masa mendatang.

Hasil

Berdasarkan Tabel 1, sebanyak 12 artikel melaporkan penggunaan berbagai koformer dan metode ko-kristalisasi untuk meningkatkan kelarutan atau laju disolusi bahan aktif farmasi. Metode yang paling banyak digunakan adalah *solvent drop grinding*, *liquid-assisted grinding*, dan *solvent evaporation*, sedangkan metode lainnya meliputi *slurry*, *neat grinding*, serta kombinasi *solvent evaporation* dengan *ball milling*. Koformer yang digunakan mencakup asam organik, seperti asam oksalat, asam malat, asam suksinat, asam tartrat, asam malonat, dan asam sitrat, serta senyawa lain, seperti asam p-aminobenzoat, resorsinol, urea, dan prolin. Secara umum, hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan ko-kristal mampu meningkatkan kelarutan sebesar 1,6–2,7 kali dan memperbaiki profil disolusi bahan aktif dibandingkan bentuk murninya. Peningkatan tertinggi pada parameter disolusi dilaporkan pada ko-kristal aseklofenak–asam suksinat, yaitu sebesar 4,09 kali dalam 60 menit. Temuan tersebut menunjukkan bahwa jenis koformer dan metode ko-kristalisasi berpengaruh terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang dihasilkan.

Tabel 1. Hasil *study literature* penelitian mengenai peningkatan kelarutan obat dengan berbagai koformer

No	Zat Aktif	Koformer	Metode	Hasil Utama	Referensi
1	Asam mefenamat	Asam p-aminobenzoat	<i>Liquid-Assisted Grinding</i>	Disolusi 1,45× lebih baik (89,8% vs 61,7%).	(1)
2	Apixaban	Asam oksalat	<i>Solvent Evaporation</i>	Kelarutan meningkat 2,54× dibandingkan zat aktif murni.	(3)
3	Albendazole	Asam malat	<i>Solvent Drop Grinding</i>	Kelarutan meningkat di berbagai pH (1,2–6,8).	(5)
4	Flukonazol	Resorsinol	<i>Solvent Drop Grinding</i>	Kelarutan 2× lebih tinggi, disolusi 1,7× lebih cepat.	(6)
5	Aseklafenak	Asam suksinat	<i>Solvent Drop Grinding</i>	Disolusi meningkat 4,09× dalam 60 menit.	(18)
6	Ramipril	Asam tartrat	<i>Liquid-Assisted Grinding</i>	Kelarutan naik 2,57×, disolusi 73,27% vs 51,74%.	(20)
7	Meloksikam	Asam malonat	<i>Slurry</i>	Laju disolusi lebih tinggi dari bentuk murni dan campuran fisik.	(21)
8	Krudmangostin	Asam sitrat	<i>Liquid-Assisted Grinding</i>	Kelarutan meningkat dari 2,080 ke 2,228 µg/mL.	(24)
9	EPMS	Urea	<i>Solvent Evaporation</i>	Kelarutan meningkat hingga 1,6× (tergantung rasio).	(25)
10	Etoricoxib	Asam oksalat	<i>Solvent Evaporation + BM</i>	Disolusi meningkat 1,6× setelah milling dengan Tween 80.	(27)
11	Glibenklamid	Asam oksalat	<i>Solvent Evaporation</i>	Kelarutan meningkat dibandingkan bentuk murni.	(31)
12	Ketoprofen	Proline	<i>Neat Grinding</i>	Kelarutan 2,7× lebih tinggi, disolusi capai ≥70% dalam 45 menit.	(37)

Pembahasan

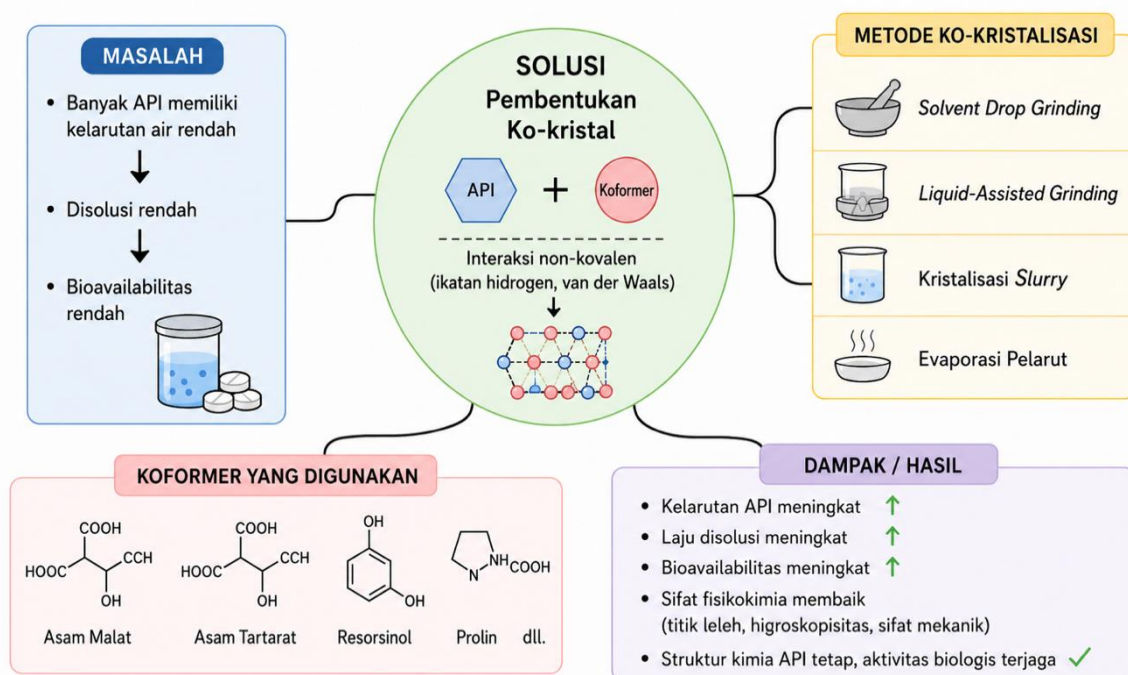
Metode pembentukan kokristal yang paling sering digunakan adalah *Solvent Drop Grinding* (SDG) dan *Liquid-Assisted Grinding* (LAG), masing-masing digunakan pada empat dan tiga studi. SDG terbukti efektif pada pembentukan kokristal albendazole–asam malat (4,15), flukonazol–resorsinol (6,17), serta aseklofenak–asam suksinat (18), di mana peningkatan kelarutan dan laju disolusi berkisar antara dua hingga empat kali lipat dibandingkan bentuk murni. Sementara itu, LAG dengan koformer asam karboksilat pada ramipril (19,20), asam p-aminobenzoat pada asam mefenamat (1,3), dan asam sitrat pada krud mangostin (21,22) juga mencatat kenaikan kelarutan 1,1–2,6 kali lipat melalui interaksi hidrogen yang diperkuat oleh pelarut minimal. Hasil tersebut menunjukkan bahwa metode grinding merupakan pendekatan yang efektif dalam menghasilkan kontak molekuler yang lebih intensif antara zat aktif dan koformer sehingga memfasilitasi terbentuknya fase kristal baru yang lebih stabil secara termodinamika (11,23). Penggunaan sejumlah kecil pelarut pada metode LAG diketahui mampu meningkatkan mobilitas molekul selama proses penggilingan, sehingga mempercepat pembentukan supramolecular synthon yang menjadi dasar terbentuknya kokristal (24,25). Selain itu, ukuran partikel yang lebih kecil setelah proses grinding juga dapat meningkatkan luas permukaan kontak dengan medium disolusi, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap peningkatan laju pelarutan obat (5,26).

Solvent Evaporation dan kombinasi dengan *ball milling* (BM) serta *slurry* juga menunjukkan hasil menggembirakan. Dalam empat penelitian menggunakan *solvent evaporation* (EPMS urea oleh (25,27); etoricoxib–asam oksalat oleh (28); glibenklamid asam oksalat oleh (22,29); apixaban–asam oksalat oleh (22,30), kelarutan meningkat rata-rata 1,3–2,6 kali lipat. Terlebih lagi, ketika dipadukan dengan BM dan Tween 80, laju disolusi etoricoxib meningkat hingga 1,6 kali dibanding murni, menandakan manfaat aditif dari teknik partikel halus dan agen surfaktan. Peningkatan tersebut menunjukkan bahwa proses evaporasi pelarut mampu memberikan kesempatan bagi molekul API dan koformer untuk berasosiasi secara teratur selama proses pembentukan kristal, sehingga menghasilkan kisi kristal baru dengan sifat fisikokimia yang berbeda dari komponen penyusunnya (30,31). Penambahan surfaktan seperti Tween 80 juga dapat meningkatkan pembasahan partikel dan menurunkan tegangan antarmuka antara partikel dengan medium disolusi, sehingga pelepasan obat menjadi lebih cepat (32,33,34). Kombinasi pendekatan modifikasi kristal dan penggunaan eksipien pendukung tersebut berpotensi menghasilkan peningkatan performa disolusi yang lebih optimal dibandingkan penggunaan salah satu metode secara tunggal (23,35).

Pemilihan koformer sangat menentukan tingkat peningkatan sifat fisikokimia. Koformer berstruktur asam dikarboksilat (malat, oksalat, suksinat) umumnya memberikan peningkatan kelarutan yang lebih konsisten, kemungkinan melalui pembentukan jaringan ikatan hidrogen yang simetris dan stabil dalam kisi kristal baru. Demikian pula, penggunaan urea dan proline (35,36) berhasil mengoptimalkan interaksi non-kovalen dengan senyawa nonpolar seperti ketoprofen, menghasilkan peningkatan kelarutan hingga 2,7 kali dan pencapaian parameter Q45 ($\geq 70\%$ dalam 45 menit). Fenomena ini menunjukkan bahwa keberhasilan kokristalisasi tidak hanya ditentukan

oleh metode preparasi, tetapi juga oleh kesesuaian karakteristik kimia antara API dan koformer yang digunakan (2,37). Koformer yang memiliki gugus donor dan akseptor ikatan hidrogen yang sesuai akan lebih mudah membentuk interaksi intermolekuler yang kuat sehingga menghasilkan kokristal dengan stabilitas dan performa disolusi yang lebih baik (12,38). Selain itu, peningkatan kelarutan dapat terjadi karena terbentuknya fase kristal dengan energi kisi yang lebih rendah dibandingkan bentuk kristal murni, sehingga energi yang dibutuhkan untuk melepaskan molekul obat ke dalam medium menjadi lebih kecil (16,17).

Keberhasilan pembentukan kokristal tidak hanya ditentukan oleh peningkatan kelarutan dan disolusi, tetapi juga perlu dikonfirmasi melalui karakterisasi padatan untuk memastikan terbentuknya fase kristal baru yang berbeda dari komponen penyusunnya. Teknik karakterisasi seperti *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), dan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) sering digunakan untuk mengidentifikasi perubahan struktur kristal, interaksi intermolekuler, serta morfologi partikel hasil kokristalisasi (27,36).



Gambar 2. Pemanfaatan Metode Ko-Kristalisasi sebagai solusi dalam kelarutan Bahan Aktif Farmasi (BAF)

Perubahan pola difraksi pada PXRD dan pergeseran pita serapan pada FTIR menunjukkan terbentuknya interaksi non-kovalen baru antara zat aktif dan koformer, sedangkan DSC dapat mengonfirmasi terbentuknya fase kristal baru melalui munculnya titik lebur yang berbeda dari masing-masing komponen penyusunnya (33,34,39). Selain itu, pengembangan kokristal saat ini tidak hanya berfokus pada peningkatan kelarutan, tetapi juga diarahkan untuk memperbaiki berbagai sifat padatan farmasi lainnya seperti stabilitas fisik, higroskopisitas, kompresibilitas, dan sifat alir serbuk (13,35). Pendekatan

ini memungkinkan optimasi performa biofarmasetik tanpa melakukan modifikasi struktur kimia zat aktif sehingga risiko perubahan aktivitas farmakologis dapat diminimalkan. Dengan semakin berkembangnya konsep crystal engineering, kokristalisasi dipandang sebagai salah satu strategi formulasi yang menjanjikan untuk meningkatkan keberhasilan pengembangan obat-obat dengan kelarutan rendah dan mendukung tercapainya sistem penghantaran obat yang lebih efektif (36,37).

Meskipun berbagai studi menunjukkan bahwa pembentukan kokristal secara konsisten mampu meningkatkan kelarutan dan profil disolusi bahan aktif farmasi dengan kelarutan rendah, sebagian besar penelitian masih terbatas pada evaluasi karakteristik fisikokimia awal dan belum secara komprehensif mengkaji aspek kestabilan jangka panjang serta implikasinya terhadap performa biofarmasetika. Evaluasi stabilitas fisik dan kimia menjadi aspek krusial dalam pengembangan kokristal farmasi karena perubahan kondisi lingkungan selama penyimpanan, terutama paparan suhu dan kelembapan, dapat memengaruhi integritas struktur kristal, memicu transformasi polimorfik, perubahan fase kristal, maupun disosiasi kokristal menjadi komponen penyusunnya (Gambar 2) (29,39). Fenomena tersebut berpotensi menyebabkan perubahan karakteristik fisikokimia, termasuk profil kelarutan dan disolusi, sehingga dapat berdampak terhadap konsistensi mutu dan stabilitas produk obat selama masa penyimpanan (40,41,50).

Selain faktor stabilitas, keberhasilan pembentukan kokristal sangat dipengaruhi oleh berbagai parameter formulasi dan proses, seperti perbandingan molar antara *active pharmaceutical ingredient* (API) dan koformer, pemilihan jenis koformer berdasarkan kompatibilitas interaksi supramolekuler, kondisi pH medium, serta jumlah pelarut pendukung pada metode *liquid-assisted grinding* (LAG). Namun demikian, parameter-parameter tersebut masih belum memiliki standar optimal yang seragam antarpelelitian, sehingga menyulitkan perbandingan hasil dan pengembangan formula secara sistematis. Oleh karena itu, pendekatan berbasis *Quality by Design* (QbD) melalui optimasi parameter kritis formulasi dan proses diperlukan untuk memperoleh sistem kokristal yang memiliki karakteristik fisikokimia optimal dan reproduktif (46,51).

Lebih lanjut, peningkatan kelarutan dan disolusi yang diamati secara *in vitro* tidak selalu menunjukkan peningkatan bioavailabilitas secara langsung pada kondisi *in vivo*. Hal ini disebabkan oleh kompleksitas proses absorpsi obat yang tidak hanya bergantung pada kelarutan, tetapi juga dipengaruhi oleh permeabilitas membran biologis, stabilitas obat dalam saluran gastrointestinal, metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*), serta faktor fisiologis individu (38). Oleh karena itu, penelitian lanjutan yang melibatkan evaluasi farmakokinetik, studi absorpsi, serta pengujian bioavailabilitas *in vivo* diperlukan untuk memastikan bahwa peningkatan sifat fisikokimia melalui rekayasa kokristal benar-benar memberikan keuntungan terapeutik yang bermakna (9,51). Dengan demikian, pengembangan kokristal farmasi tidak hanya perlu berfokus pada peningkatan kelarutan, tetapi juga harus mempertimbangkan aspek stabilitas, keamanan, performa biologis, dan kesiapan implementasinya sebagai produk obat yang dapat diaplikasikan secara klinis (16,28).

Secara keseluruhan, teknik kokristalisasi terbukti menjadi strategi formulasi yang menjanjikan untuk obat-obat dengan kelarutan rendah, dengan potensi peningkatan bioavailabilitas melalui desain kristal multikomponen yang selektif. Untuk implementasi klinis, diperlukan integrasi antara optimasi laboratorium (metode pembuatan dan pemilihan koformer) serta uji pra-klinis dan klinis untuk menjamin keamanan, stabilitas, dan efektivitas terapinya. Selain meningkatkan kelarutan dan disolusi, pendekatan kokristalisasi juga menawarkan fleksibilitas dalam memodifikasi berbagai sifat padatan farmasi lainnya seperti titik lebur, higroskopisitas, sifat alir, dan kompresibilitas tanpa mengubah struktur kimia zat aktif (19). Keunggulan tersebut menjadikan kokristal sebagai salah satu pendekatan *crystal engineering* yang berkembang pesat dalam pengembangan sediaan farmasi modern (7,51). Dengan semakin banyaknya penelitian yang menunjukkan tentang studi pada keberhasilan peningkatan performa biofarmasetik melalui kokristalisasi, strategi ini berpotensi menjadi alternatif yang efektif untuk meningkatkan kualitas dan efektivitas terapi obat dengan kelarutan rendah di masa mendatang (3,17).

Kesimpulan

Penggunaan kokristalisasi dengan berbagai koformer terbukti efektif dalam meningkatkan kelarutan dan disolusi zat aktif farmasi. Berdasarkan 12 artikel yang dikaji, keberhasilan peningkatan tersebut dipengaruhi oleh kesesuaian pasangan bahan aktif koformer dan metode ko-kristalisasi, terutama *solvent drop grinding*, *liquid-assisted grinding*, evaporasi pelarut, kristalisasi *slurry*, dan *neat grinding*. Dengan demikian, pemilihan koformer dan metode ko-kristalisasi yang tepat berpotensi mendukung pengembangan formulasi obat dengan kelarutan yang lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Abdullah, A. (2022) 'Peningkatan Disolusi Asam Mefenamat Melalui Kokristalisasi dengan Para-Aminobenzoic Acid Menggunakan Metode Liquid-Assisted Grinding', *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*, 5(2), pp. 46–53.
2. Aitipamula, S. et al. (2012) 'Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name?', *Crystal Growth & Design*, 12(5), pp. 2147–2152.
3. Al-Najjar, B.Y., Abbas, I.K. and Ghareeb, M.M. (2024) 'Preparation and Characterization of Apixaban Cocrystals with Coformers for Improving Physical Properties', *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences*, 7(2), pp. 120–126.
4. Alatas, F., Abdul Azizsidq, F., et al. (2020) 'Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Malat', *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(1), pp. 114–123.
5. Alatas, F., Hermanto, F., et al. (2020) 'Kelarutan dan Aktivitas Antimalaria Ko-Kristal Pirimetamin-Ibuprofen', *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 17(02), pp. 415–424.
6. Alatas, F., Ratih, H., et al. (2020) 'Preparation and Characterization of Fluconazole-Resorcinol Co-Crystal', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 18(2), pp. 177–183.

7. Almarsson, Ö. and Zaworotko, M.J. (2004) 'Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?', *Chemical Communications*, (17), pp. 1889–1896.
8. Bhardwaj, S., Lipert, M. and Bak, A. (2017) 'Mitigating Cocrystal Physical Stability Liabilities in Preclinical Formulations', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(1), pp. 31–38.
9. Blagden, N. et al. (2007) 'Current Directions in Co-crystal Growth', *New Journal of Chemistry*, 32(10), pp. 1659–1672.
10. Berry, D.J. and Steed, J.W. (2017) 'Pharmaceutical Cocrystals, Salts and Multicomponent Systems; Intermolecular Interactions and Property Based Design', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, pp. 3–24.
11. Brittain, H.G. (2013) 'Cocrystal Systems of Pharmaceutical Interest: 2010–2012', *Crystal Growth & Design*, 13(6), pp. 2490–2503.
12. Childs, S.L., Stahly, G.P. and Park, A. (2007) 'The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State', *Molecular Pharmaceutics*, 4(3), pp. 323–338.
13. Duggirala, N.K. et al. (2016) 'Pharmaceutical Cocrystals: Along the Path to Improved Medicines', *Chemical Communications*, 52(4), pp. 640–655.
14. Dzakwan, M. and Priyanto, W. (2019) 'Peningkatan Kelarutan Fisetin Dengan Teknik Kosolvensi', *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(2).
15. Friščić, T., Jones, W. and Motherwell, W.D.S. (2006) 'Interplay Between Solid-State and Solvent-Assisted Mechanochemical Cocrystallisation: An Important Role for Solvent Choice', *Chemical Communications*, (44), pp. 4510–4512.
16. Good, D.J. and Rodríguez-Hornedo, N. (2009) 'Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals', *Crystal Growth & Design*, 9(5), pp. 2252–2264.
17. Grothe, E. et al. (2016) 'The Role of Cocrystals in Pharmaceutical Development', *Angewandte Chemie International Edition*, 55(40), pp. 12246–12293.
18. Jessica, A., Agustina, A. and Zaini, E. (2022) 'Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Aseklufenak–Asam Suksinat Dengan Metode Solvent Drop Grinding', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(sup), pp. 138–145.
19. Karagianni, A., Malamataris, M. and Kachrimanis, K. (2018) 'Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs', *Pharmaceutics*, 10(1), 18.
20. Muhamad Reza Pahlevi, M., Ramadhan Saputro, M., Sodik, J.J. and Pratama, R. (2025) 'Peningkatan Sifat Fisikokimia Kelarutan dan Disolusi Ramipiril dengan Kristal Multikomponen Menggunakan Koformer Golongan Asam Karboksilat', *Pharmacoscript*, 8(1), pp. 123–132.
21. Najih, Y.A. et al. (2022) 'Uji Disolusi Kokristal Meloksikam dan Asam Malonat Sebagai Koformer Dibuat dengan Metode Slurry', *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, 5(1), pp. 25–36.
22. Nurkhasanah et al. (2015) 'The Screening of Cytotoxic Fraction From *Elephantopus scaber* Linn Against Human Cervical Cancer (HeLa) Cells', *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6(6), pp. 1011–1014.
23. Qiao, N. et al. (2011) 'Pharmaceutical Cocrystals: An Overview', *International Journal of Pharmaceutics*, 419(1–2), pp. 1–11.

24. Rachmaniar, R., Tristiyanti, D. and Sari, D.Y. (2020) '[Review] Pengaruh Koformer Nikotinamid dan Metode Pembentukan Kokristal terhadap Kelarutan Zat Aktif Tidak Larut Air', *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 9(1).
25. Rachmaniar, R., Tristiyanti, D. and Triyadi, F.H. (2021) 'Peningkatan Kelarutan Etil p-Metoksisinamat dengan Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode Solvent Evaporation dan Koformer Urea', *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 9(2).
26. Rachmaniar, R., Warya, S. and Nurgeofani, P.P. (2023) 'Karakterisasi Kokristal Krud Mangostin (*Garcinia mangostana* L.) Hasil Metode Liquid Assisted Grinding Menggunakan Koformer Asam Sitrat', *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 12(1), pp. 15–29.
27. Rodríguez-Hornedo, N. and Murphy, D. (1999) 'Significance of Controlling Crystallization Mechanisms and Kinetics in Pharmaceutical Systems', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(7), pp. 651–660.
28. Sari, D.S. et al. (2021) 'Micro-Computed Tomography Analysis on Administration of Mesenchymal Stem Cells–Bovine Teeth Scaffold Composites for Alveolar Bone Tissue Engineering', *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering*, 52, pp. 86–96.
29. Sarraguca, M.C. et al. (2016) 'Stability of Pharmaceutical Cocrystals: A Review', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(10), pp. 2853–2860.
30. Schultheiss, N. and Newman, A. (2009) 'Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties', *Crystal Growth & Design*, 9(6), pp. 2950–2967.
31. Setiawan, A.K.R., Iswandi, I. and Marlina, D. (2022) 'Karakterisasi Cocrystal Glibenklamida dengan Variasi Pelarut dan Uji Stabilitas Termal', *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(3), p. 268.
32. Shafira and Destiani, D.P. (2018) 'Review Artikel: Kokristalisasi Metode Solvent Evaporation dan Drygrinding', *Farmaka*, 16(3), pp. 262–273.
33. Shan, N. and Zaworotko, M.J. (2008) 'The Role of Cocrystals in Pharmaceutical Science', *Drug Discovery Today*, 13(9–10), pp. 440–446.
34. Sinko, P.J. (2011) *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
35. Sonita, H., Umar, S. and Zaini, E. (2023) 'Preparasi dan Karakterisasi Sifat Fisikokimia Multikomponen Ketoprofen dengan Koformer Proline', *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*, 6(2), pp. 79–88.
36. Sun, C.C. (2013) 'Cocrystallization for Successful Drug Delivery', *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(2), pp. 201–213.
37. Susanto, S., Wikarsa, S. and Nugraha, Y.P. (2024) 'Kombinasi Teknik Pembentukan Kokristal dan Ball Milling untuk Peningkatan Disolusi Etoricoxib', *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 10(1), pp. 22–34.
38. Thakuria, R. et al. (2013) 'Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs', *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), pp. 101–125.
39. Wathoni, N. et al. (2022) 'A Review of Coformer Utilization in Multicomponent Crystal Formation', *Molecules*, 27(24).

40. Webster, J.D. et al. (2015) 'Experimental and Modeled Chlorine Solubilities in Aluminosilicate Melts at 1 to 7000 Bars and 700 to 1250 °C: Applications to Magmas of Augustine Volcano, Alaska', *American Mineralogist*, 100(2–3), pp. 522–535.
41. Yadav, A.V. et al. (2009) 'Cocrystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(4), pp. 359–370.
42. Aakeröy, C.B., Salmon, D.J. and Desper, J. (2009) 'Cocrystal Design, Preparation, and Analysis: Applications of Supramolecular Chemistry', *Crystal Growth & Design*, 9(10), pp. 4433–4443.
43. Bolla, G. and Nangia, A. (2015) 'Pharmaceutical Cocrystals: Walking the Tightrope Between Crystal Engineering and Drug Product Development', *Chemical Communications*, 51(98), pp. 16857–16870.
44. Chadha, R. et al. (2017) 'Pharmaceutical Cocrystals: An Overview of Preparation, Characterization, and Applications', *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 12, pp. 1–14.
45. Douroumis, D., Ross, S.A. and Nokhodchi, A. (2017) 'Advanced Pharmaceutical Cocrystal Technologies: A Review', *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14(7), pp. 779–791.
46. Hickey, M.B. et al. (2007) 'Performance Comparison of a Cocrystal of Carbamazepine with Commercial Forms of Carbamazepine', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(1), pp. 112–119.
47. Karki, S. et al. (2009) 'Improving Mechanical Properties of Crystalline Solids by Cocrystal Formation: The Case of Paracetamol', *Advanced Materials*, 21(39), pp. 3905–3909.
48. Liu, X. et al. (2021) 'Pharmaceutical Cocrystals: A Review of Their Preparation, Characterization, and Application in Drug Development', *International Journal of Pharmaceutics*, 605, 120828.
49. Masuda, T. et al. (2019) 'Cocrystal Formation of Poorly Soluble Drugs for Improvement of Solubility and Dissolution Performance', *Pharmaceutical Research*, 36, pp. 1–15.
50. Roy, S. et al. (2022) 'Pharmaceutical Cocrystals: Recent Advances in Design, Development, and Regulatory Considerations', *Pharmaceutics*, 14(11), 2386.
51. Wouters, J. and Quéré, L. (2012) *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. Cambridge: Royal Society of Chemistry.

