

## KO-KRISTAL DI BIDANG FARMASI : REVIEW JURNAL

**Cyntia Gracesella, Iyan Sopyan**

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km.21 Jatinangor 45363 Telp. 022 7996200, Fax 022 7796200

Email : [cyntiagracesella@gmail.com](mailto:cyntiagracesella@gmail.com)

### ABSTRAK

Pengembangan bahan aktif farmasi saat ini cukup pesat, salah satunya adalah pengembangan ko-kristal. Ko-kristal adalah kristal yang terdiri dari berbagai komponen, seperti atom, ion atau molekul, yang terikat secara non kovalen dan berbentuk padat pada suhu lingkungan dalam bentuk murninya. Ko-kristal dibuat dengan menggabungkan antara bahan aktif dan ko-formernya dengan berbagai metode misalnya pelarutan dan *grinding*. Ko-kristalisasi telah dibuktikan mampu mengubah sifat fisikokimia suatu obat meliputi kelarutan, disolusi, stabilitas, kompresibilitas dan lain-lain, yang kemudian berpengaruh terhadap bioavailabilitas obat tersebut tanpa mengubah sifat farmakologinya.

**Kata Kunci** : Bahan Aktif Farmasi, Ko-Kristal, Fisikokimia

### ABSTRACT

*Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) are developing rapidly, one of the recent development is cocrystal. Cocrystal is a crystalline structure composed of multicomponent, such as atom, ion, or molecule, that are bonded by non-covalent bond. Cocrystal is solid at ambient temperature in its pure form. Cocrystals are made by combining active ingredients with its coformer using variety of method, like solubilisation as well as grinding. Cocrystallization has proven to alter physicochemical properties of drugs, including solubility, dissolution, stability, compressibility, which also alter its bioavailability without the change on its pharmacological effects.*

**Keywords** : Active Pharmaceutical Ingredients, Cocrystal, Physicochemical

### I. Pendahuluan

Pada zaman ini, bahan aktif farmasi sangat banyak dikembangkan, umumnya dalam bentuk padatan yang mengandung bentuk kristal murni. Material kristal memperoleh sifat fisiknya yang fundamental dari susunan molekul diantara padatan, mengubah penempatan molekul

dan atau interaksi antara molekul tersebut (1,2). Pada umumnya hal ini memiliki pengaruh langsung pada sifat padatan tertentu . Menurut Shan dan Zawarotko, bentuk kristal lebih disukai karena cenderung stabil, reproduisibel, dan mudah dimurnikan dibandingkan bentuk padatan lain seperti amorf. Laju disolusi dan

kelarutan tiap kristal berbeda sehingga mempengaruhi bioavailabilitasnya (3).

Stabilitas terhadap suhu dan kelembaban juga sangat dipengaruhi oleh bentuk susunan kristal. Bentuk kristal terus dikembangkan hingga saat ini, mulai dari garam, polimorf, hidrat/solvat hingga salah satunya, ko-kristal (4,5).

Ko-kristal farmasi adalah salah satu kelas dari material kristal dalam konteks ilmu farmasi. Ko-kristal adalah hal yang menarik bagi para ilmuwan farmasi saat ini karena ko-kristal secara signifikan dapat memvariasikan jumlah bentuk kristal yang ada untuk bahan aktif farmasi tertentu, dan mereka dapat mengarah pada peningkatan sifat fisik relevansi klinis (3).

Review ini bertujuan untuk melihat pengaruh ko-kristal sebagai di bidang ilmu farmasi terutama ditinjau dari aspek fisikokimianya sebagai salah satu bahan aktif farmasi.

### 1.1. Definisi

Ko-kristal memiliki beberapa pengertian yang masih menjadi perdebatan

hingga saat ini. Ko-kristal adalah kristal yang terdiri dari berbagai komponen yang berbentuk padat pada suhu lingkungan dalam bentuk murninya. Komponen yang dimaksudkan dapat berupa atom, komponen ionik atau molekul (6). Komponen tersebut mengikuti perbandingan stoikiometri molekul target atau ion dengan molekul netral pembentuk ko-kristal (3).

Menurut Jayasankar dkk., ko-kristal membentuk kompleks dari dua atau lebih molekul bersifat netral yang terikat bersama-sama sesuai perbandingan stoikiometrik dalam kisi kristal melalui interaksi non kovalen antar molekulnya (7). Ikatan antar molekul yang terjadi umumnya Van der Waals dan ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen pada ko-kristal terjadi tanpa transfer ion hidrogen sehingga tidak terbentuk garam (8).

Ko-kristal adalah suatu studi yang penting karena merupakan salah satu solusi untuk permasalahan di bidang farmasi. Ko-kristal dapat mengubah sifat fisikokimia dari suatu senyawa. Selain itu, ko-kristal

dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi suatu obat (9,10). Beberapa ko-kristal telah diamati berwujud polimorf yang mungkin menunjukkan sifat fisika yang berbeda tergantung bentuk kristalnya (11).

### 1.2. Manfaat Ko-kristal

Bentuk ko-kristal memiliki kelebihan yaitu dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Gozali, ko-kristal yang dibentuk dari kalsium atorvastatin (ATV) dan isonikotinamid (INA) menunjukkan analisis *DSC*, mikroskop polarisasi, *SEM*, dan pola difraksi sinar-X yang memiliki sifat termal yang berbeda dengan ATV yang murni. Ko-kristal atorvastatin-isonikotinamid memiliki nilai kelarutan dan laju pelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan atorvastatin standar (12).

Ko-kristal dapat meningkatkan stabilitas dan laju disolusi adefovir dipiviroksil dengan ko-former sakarin (13) Sama halnya dengan adefovir dipiviroksil,

laju disolusi dan kelarutan obat baru antikanker, eksemestan, juga meningkat dengan ko-kristalisasi menggunakan ko-former asam maleat (14,15). Ko-kristalisasi lamotrigin dapat meningkatkan kelarutannya sehingga ketersediaan obat dalam tubuh, juga mengubah aspek farmakokinetiknya (16,17)

Ko-kristal adalah salah satu metode yang baik untuk mengubah sifat fisikokimia suatu obat, seperti kelarutan, laju disolusi, stabilitas, higroskopisitas dan kompresibilitas. Dengan ko-kristalisasi, sifat-sifat fisikokimia obat tersebut dapat diubah tanpa mengubah sifat farmakologinya (18). Ko-kristalisasi berpotensi untuk diterapkan pada berbagai macam bahan aktif farmasi, termasuk dalam bentuk asam, basa dan molekul yang tidak terionisasi (19)

### 1.3. Sintesis Ko-kristal

Metode pembuatan ko-kristal yang umumnya dilakukan adalah pelarutan dan penggilingan atau *grinding* (20). Ko-kristalisasi larutan dibagi menjadi 2 cara yaitu pertama, menggunakan pelarut atau campuran pelarut dimana ko-kristal

kongruen menjadi jenuh sehingga komponen memiliki kelarutan yang sama. Kedua, menggunakan peraksi dengan konsentrasi yang tidak sama untuk mencapai stabilitas ko-kristal pada pelarut jenuh yang tidak kongruen (21).

Metode pelarutan ini dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu metode penguapan pelarut, reaksi kristalisasi dan pendinginan. Metode penguapan pelarut dilakukan dengan cara melarutkan dua komponen ekuivalen, yang terdiri dari bahan aktif dan ko-formernya, lalu dilarutkan dalam pelarut atau campuran pelarut kemudian pelarut diuapkan hingga keadaan lewat jenuh dan dihasilkan ko-kristal (22,23). Pada metode reaksi kristalisasi, dilakukan dengan menambahkan bahan aktif kedalam larutan lain yang sudah atau mendekati jenuh sehingga larutan menjadi lewat jenuh dan dihasilkan ko-kristal. Metode ini efektif untuk komponen yang tidak ekuivalen (21). Metode pendinginan dilakukan dengan melarutkan sejumlah besar bahan aktif dan ko-former dalam pelarut atau campuran pelarut lalu dipanaskan. Setelah

itu, larutan didinginkan hingga terlihat kondisi lewat jenuh dan terbentuk ko-kristal yang mengendap di dasar larutan. Metode ini baik untuk memproduksi ko-kristal dalam jumlah yang banyak (17).

Selain metode pelarutan, metode yang sering digunakan juga adalah metode penggilingan atau *grinding*. Metode ini menggunakan cara mekanik untuk membentuk ko-kristal. Metode *grinding* terdiri dari dry grinding dan solvent drop grinding. Metode dry grinding dilakukan dengan mencampurkan secara bersamaan bahan aktif farmasi dan ko-formernya yang ekuivalen lalu digerus manual dalam mortir atau dengan mesin, misalnya ball mill atau vibratory mill (18,24). Metode ini memerlukan minimal salah satu pereaksi menunjukkan tekanan uap signifikan pada fase padat (25). Metode solvent drop grinding dilakukan dengan cara mencampurkan secara bersamaan bahan aktif farmasi dan ko-formernya yang ekuivalen serta sedikit pelarut untuk meningkatkan laju pembentuka ko-kristal (22,26).

Ko-kristal dengan supermolekul heterosinton dapat disintesis dengan penguapan lambat dari larutan yang mengandung komponen pembentuk ko-kristal dengan perbandingan stoikiometri tertentu. Formasi supermolekul heterosinton ini merupakan formasi yang paling kuat untuk pembentukan ko-kristal, seperti ikatan antara alkohol dengan piridin, asam karboksilat dengan nitrogen aromatis, dan asam karboksilat dengan amida (27).

#### 1.4. Karakterisasi Ko-kristal

Ko-kristal dapat diprediksi dengan tiga tahap yaitu pertama, mengetahui apakah dua atau lebih komponen molekul dapat mengalami reaksi ko-kristalisasi. Kedua, menentukan interaksi antar molekul yang akan terjadi. Ketiga, membayangkan keseluruhan susunan paking struktur ko-kristal (28).

Karakterisasi ko-kristal meliputi karakterisasi struktur dan karakterisasi sifat fisika. Karakterisasi struktur meliputi spektroskopi, *single crystal x-ray crystallography* dan *powder x-ray*

*diffraction* (22,29). Karakterisasi sifat fisika meliputi uji titik leleh, dengan *melting point apparatus*, *differential scanning calorimetry* dan *thermogravimetric analysis* (18,22).

Karakterisasi merupakan tahapan yang penting untuk memastikan terbentuknya ko-kristal menggunakan difraktometer sinar-X, DSC, FT-IR, mikroskop polarisasi, SEM, dilanjutkan dengan uji kelarutan dan laju pelarutan (12).

*Powder x-ray diffraction* (PXRD) adalah teknik yang digunakan untuk mengkarakterisasi bentuk fase kristalin dalam bentuk padat. Pola PXRD yang berubah setelah ko-kristalisasi menunjukkan terbentuknya fase kristalin baru (30,31). *Fourier transform infrared* (FTIR) *spectroscopy* dapat digunakan untuk menentukan bentuk baru, misalnya ko-kristal, dengan melihat interaksi antar molekulnya berupa perubahan frekuensi vibrasi gugus fungsi (32,33)

*Differential Scanning Calorimetry* (DSC) adalah teknik yang digunakan untuk

mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat kokristal diberikan energi panas, misalnya saat rekristalisasi, peleburan, desolvasi dan transformasi fase padat. Termogram *Differential Scanning Calorimetry (DSC)* menunjukkan puncak endotermik atau eksotermik (10).

### 1.5. Aplikasi

Ko-kristalisasi memiliki keuntungan sebagai suatu alternatif untuk penemuan obat seperti sintesis molekul baru, ko-kristal nutrasetikal, penghantaran obat, meliputi kelarutan dan bioavailabilitas, dan resolusi kiral yaitu pemisahan senyawa rasemat menjadi enansiomernya.

## II. Metode

Sumber data yang digunakan pada *review* jurnal tentang ko-kristal ini sebagian besar jurnal-jurnal penelitian tentang kristal dan ko-kristal dari berbagai sumber internasional maupun nasional. Strategi pencarian data yang digunakan adalah mencari langsung jurnal melalui website pencari jurnal online dan melihat *review* jurnal yang sudah ada lalu mencari

sumber dalam *review* jurnal tersebut untuk dimasukkan dalam *review* jurnal ini.

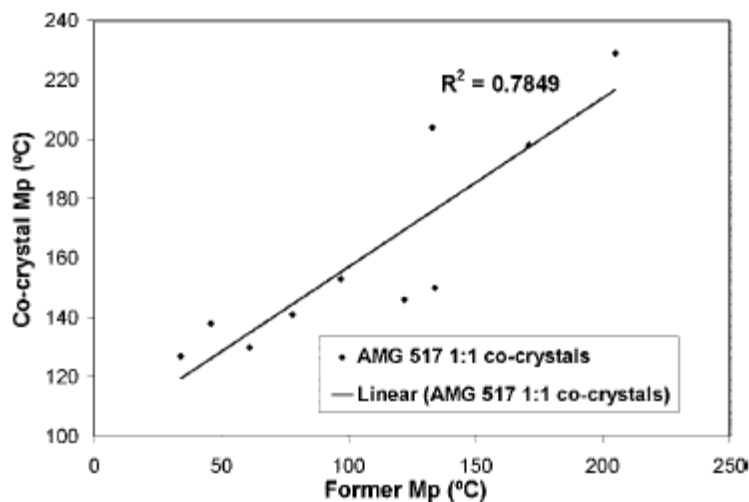
Kriteria inklusi pada *review* jurnal ini adalah jurnal internasional dan nasional tentang kristal dan ko-kristal dari sepuluh tahun terakhir (2006-2016). Kriteria eksklusinya meliputi ko-kristal untuk bidang di luar farmasi, jurnal yang ditinjau dari aspek lain selain fisikokimia dan jurnal yang bahasanya cukup rumit untuk dimengerti oleh penulis. Jumlah studi yang disitasi adalah sebanyak 53 jurnal namun jumlah studi yang digunakan untuk hasil dan pembahasan *review* jurnal ini adalah kurang lebih sebanyak 20 jurnal.

### III. Hasil

**Tabel 1. Perbandingan suhu lebur ko-kristal dengan pembentuknya**

Bahan Aktif	Suhu Lebur Bahan Aktif	Koformer	Suhu lebur Koformer	Suhu lebur ko-kristal	Sumber
Karbamasepin	190-192	Asam suksinat	187	189	(21)
		Asam benzoate	122	113	
		Asam maleat	137	158	
		Asam glutarat	98	125	
		Asam oksalat	189	158	
Indometasin	160,82	Sakarin	229,47	184,20	(22)
AMG 517	230	Asam trans-sinamat	133	204	(34)
		Asam 2,5-dihidroksibenzoat	205	229	
		Asam 2-hidroksibenzoat	61	130	
		Asam glutarat	97	153	
		Asam glikolat	78	141	
		Asam sorbet	134	150	
		Asam trans-2-heksanoat	34	127	
		Asam L-(+)-laktat	46	138	
		Asam benzoate	122	146	
		Asam L(+)-tartarat	171	198	

**Grafik 1. Hubungan antara titik leleh ko-kristal dan ko-formernya** (*Copyright : Cryst Growth Des. 2008 (34)*)



**Tabel 2. Perbandingan Kelarutan Ko-kristal dengan Bentuk Lain**

Bahan	Media	Kelarutan mg/L	Koformer	Bentuk	Kelarutan mg/mL	Sumber
Kalium atorvastatin	Air	0,152	Isonikotinamid	Ko-kristal	0,206	(12)
Parasetamol	Air	12,98	Asam oksalat	Ko-kristal	130	(35)
Norfloksasin	Air	0,21	Isonikotinamid	Ko-kristal	0,58	(22)
			Suksinat	Garam	6,6	
			Malonat	Garam	4,9	
			Maleat	Garam	9,8	
Pfizer 1	Air	0,0008	Sesquisuksinat	Ko-kristal	0,79	(36)
			Dimalonat	Kompleks ion	3,83	
			Dimaleat	Garam	10,4	
Parasetamol	Buffer fosfat pH 5,8	14,45526	Asam 5- nitroisofthalat	Ko-kristal	11,16742	(37)



**Tabel 3. Perbandingan Stabilitas Terhadap Kelembaban**

Bahan aktif	Kondisi (% RH)	Koformer	Stabilitas terhadap kelembaban				Sumber
			Hari1	Hari3	Minggu1	Minggu7	
Teofilin	0	-	✓	✓	✓	✓	(38)
		Asam oksalat	✓	✓	✓	✓	
		Asam malonat	✓	✓	✓	✓	
		Asam maleat	✓	✓	✓	✓	
	43	-	✓	✓	✓	✓	
		Asam oksalat	✓	✓	✓	✓	
		Asam malonat	✓	✓	✓	✓	
		Asam maleat	✓	✓	✓	✓	
	75	-	✓	✓	✓	✓	
		Asam oksalat	✓	✓	✓	✓	
		Asam malonat	✓	✓	✓	✓	
		Asam maleat	✓	✓	✓	✓	
		Asam glutarat	✓	✓	✓	✓	
		-	×	×	×	×	
		Asam oksalat	✓	✓	✓	✓	
		Asam malonat	×	×	×	×	
Asam maleat	×	×	×	×			
Asam glutarat	✓	×	×	×			

Catatan : simbol ✓ menunjukkan bahwa material tersebut stabil pada kondisi dan suhu tersebut.  
Simbol × menunjukkan bahwa material tersebut tidak stabil pada kondisi dan suhu tersebut.

#### IV. Pembahasan

Sifat fisikokimia yang dibahas dalam *review* ini meliputi titik leleh, kelarutan dan stabilitas. Titik leleh adalah suhu saat fase padat dan fase cair berada pada ekuilibrium. Proses berlangsung

secara termodinamika dimana energy bebas transisi sama dengan nol, nilai ditentukan oleh perbandingan antara entalpi fusi terhadap perubahan entropi fusi (39). Ada beberapa faktor yang mempengaruhi titik leleh ko-kristal seperti, susunan molekul dalam kisi kristal, simetri

molekul, derajat konformasi kebebasan molekul dan interaksi antar molekul (40).

Suhu lebur suatu bahan aktif dapat diubah melalui pembentukan ko-kristal. Dapat dilihat pada **tabel 1.** bahwa pada umumnya, ko-kristal yang dihasilkan memiliki suhu lebur di antara suhu lebur bahan aktif dan ko-formernya atau lebih rendah dibanding suhu lebur bahan aktif dan ko-formernya.

Grafik 1 menunjukkan hubungan antara titik leleh ko-kristal dengan koformernya. Regresi linear sebesar 0,78 menunjukkan 78% variabilitas dalam titik leleh ko-kristal didapatkan dari variabilitas titik-leleh dari ko-formernya (34). Dari penelitian tersebut, ko-kristal dengan titik leleh yang diinginkan dapat dibuat dengan menggabungkan bahan aktif dengan ko-former yang sesuai. Jika diinginkan ko-kristal dengan titik leleh tinggi, maka ko-former yang digunakan juga memiliki titik leleh yang tinggi (40).

Umumnya titik leleh yang tinggi lebih diinginkan namun dapat menurunkan kelarutan. Sebaliknya, titik leleh yang

rendah dapat menghambat pengolahan, pengeringan dan stabilitas (40).

Stabilitas kimia dan fisika adalah salah satu parameter penting dalam ko-kristal. Umumnya, uji stabilitas terdiri dari empat tahap yaitu *relative humidity stress*, *thermal stress*, *chemical stability*, dan *solution stability*.

Uji *relative humidity stress* digunakan untuk menentukan kondisi penyimpanan terbaik untuk produk karena jumlah air dalam ko-kristal dapat menyebabkan penurunan kualitas (41). Berdasarkan **tabel 3.**, dapat dilihat bahwa bentuk ko-kristal lebih stabil dibanding bahan aktif murni pada saat penyimpanan.

Uji *thermal stress* dilakukan dengan cara transisi suhu tinggi untuk mengetahui masalah stabilitas jangka panjang dan panduan cara pengeringan. Pengujian ini jarang dilakukan dalam penelitian. Penelitian ko-kristal yang dibuat dari *inhibitor* fosfodiesterase-IV dan asam tartarat menunjukkan penurunan asam tartarat pada kondisi tertentu setelah dilakukan pengujian (42).

Uji *chemical stability* atau stabilitas kimia umumnya dilakukan untuk pengembangan dan formulasi obat baru untuk mengetahui dan meminimalkan degradasi kimia yang mungkin akan terjadi. Uji ini dilakukan dengan kondisi diperepat. Umumnya kondisi yang digunakan adalah 40 °C/75% RH dan 60 °C/75% RH (43,44). Bentuk ko-kristal mungkin memiliki stabilitas kimia yang baik dibanding bahan aktif murninya sehingga dapat mencegah degradasi .

Uji *solution stability* dilakukan untuk mengetahui kemampuan komponen ko-kristal untuk tetap didalam larutan dan tidak mudah mengkristal. Uji ini penting dilakukan karena dapat berpengaruh pada kelarutan dan disolusi.(40). Pada penelitian ko-kristal karbamasepin, tujuh dari 20 ko-kristal mempertahankan strukturnya dan 13 ko-kristal lainnya berubah menjadi bentuk dihidratnya. Ko-kristal dengan ko-former yang memiliki kelarutan tinggi dalam air, diubah menjadi bentuk dihidrat sedangkan ko-former yang memiliki kelarutan rendah

dalam air tetap dalam bentuk ko-kristal (21).

Kelarutan adalah salah satu parameter penting dalam evaluasi sifat ko-kristal. Metode yang dapat digunakan untuk memperbaiki kelarutan obat yang sulit larut dalam air adalah dengan pembentukan garam, dispersi padat (emulsifikasi), memperkecil ukuran partikel dan ko-kristalisasi (45). Berdasarkan **tabel 2.**, dapat dilihat bahwa bentuk ko-kristal suatu bahan aktif umumnya dapat meningkatkan kelarutannya dalam air walaupun mungkin tidak meningkatkan kelarutan sebaik bentuk garamnya. Namun hal yang berkebalikan justru ditunjukkan oleh ko-kristal parasetamol-5NIP dimana kelarutan ko-kristal lebih rendah dibanding kelarutan parasetamol. Ini disebabkan oleh kelarutan ko-former 5-NIP yang rendah (5-NIP : 1,4mg/mL dalam air 25<sup>0</sup>C, Parasetamol : 12,78 mg/mL dalam air 25<sup>0</sup>C). Interaksi antara molekul dalam ko-kristal juga dapat berpengaruh pada kelarutan yang rendah. Namun kelarutan ko-kristal parasetamol-

5NIP yang lebih rendah dibanding parasetamol tidak menyebabkan masalah pada disolusi karena hasil disolusi pada penelitian tersebut masih memenuhi persyaratan (37).

Kokristal di bidang farmasi umumnya dibuat dari molekul obat yang bersifat hidrofobik dengan ko-former hidrofilik. Mekanisme kelarutan ko-kristal mengikuti tiga tahap yaitu :

- Pemutusan ikatan antar molekul dalam ko-kristal
- Pemutusan ikatan antar molekul dalam pelarut
- Pembentukan ikatan antar molekul ko-kristal dengan pelarut.

Koformer dapat menurunkan penghalang kelarutan ko-kristal dari obat hidrofobik. Kelarutan ko-former dalam air memiliki hubungan dengan kelarutan ko-kristal. Titik leleh bukan merupakan indikator kelarutan ko-kristal dalam air karena bukan kekuatan kisi kristal yang membatasi kelarutan namun sifat hidrofobik obat (46,47).

Kelarutan ko-kristal dipengaruhi oleh komposisi larutan, interaksi solute dan pH. Sehingga dapat dianggap mekanisme reaksi kelarutan kokristal adalah reaksi disosiasi, ionisasi dan solubilisasi (48).

Saat ini, telah banyak studi yang menunjukkan ko-kristal sebagai obat dan juga telah diatur regulasinya oleh beberapa negara. Beberapa contoh obat yang dapat di ko-kristalisasi adalah teofilin (38), karbamasepin (21), norfloksasin (22), parasetamol (12,37), dan AMG 517 (34).

Studi tentang ko-kristal yang mengandung lebih dari satu bahan aktif obat juga telah dilakukan. Beberapa diantaranya ialah, ko-kristal meloksikam-aspirin (49), lamivudine-zidovudin (50), amoksisilin-klavulanat (51), parasetamol-teofilin (52), isoniazid-asam 4-aminosalisilat (53).

Lokasi geografis studi pada review ini beragam, mulai dari Indonesia hingga negara di benua lain seperti eropa dan amerika pada umumnya. Namun, lokasi geografis pada studi ko-kristal ini mungkin tidak berpengaruh banyak terhadap hasil

karena tidak disintesis dari tumbuhan, dimana tumbuhan tiap lokasi pasti berbeda karena kadar air, mineral dan zat terlarut berbeda.

Ko-kristalisasi dapat mengubah sifat fisikokimia suatu bahan aktif farmasi atau obat. Jika dibandingkan dengan bentuk garam, ko-kristal mungkin tidak sebaik bentuk garam namun ko-kristal tergolong cukup baik dalam memperbaiki kelarutan atau sifat yang lain. Bentuk ko-kristal suatu bahan aktif dapat digunakan sebagai bahan aktif farmasi untuk meningkatkan bioavailabilitasnya.

Penelitian yang mendukung review ini adalah penelitian tentang ko-kristal terutama ditinjau dari aspek fisikokimianya. Tidak ada studi ko-kristal yang bertolak belakang dengan tujuan review. Pertanyaan yang belum terjawab hingga saat ini adalah definisi ko-kristal yang benar dan dapat disetujui semua orang.

Keterbatasan dalam review ini adalah sumber untuk membandingkan data fisikokimia karena jurnal memiliki metode beragam untuk tiap pengujian

sehingga sulit untuk dibandingkan. Selain itu, jurnal penelitian yang digunakan terbatas yaitu jurnal yang berasal dari tahun 2006 hingga 2016. Penulis juga memiliki keterbatasan pengalaman dan kemampuan dalam membuat *review* jurnal ini.

## V. Simpulan

Ko-kristal adalah salah satu metode yang baik untuk mengubah sifat fisikokimia suatu obat, seperti titik leleh, kelarutan, laju disolusi, stabilitas, higroskopisitas dan kompresibilitas. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ko-kristal memiliki potensi untuk digunakan secara luas di bidang farmasi sebagai bahan aktif pada formulasi obat.

## VI. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada

- Bapak Iyan Sopyan, M.Si., Apt sebagai dosen pembimbing yang telah membantu penulis dalam pemilihan tema dan materi serta selama proses pengerjaan *review* jurnal ini

- Bapak Rizky Abdullah, PhD., Apt sebagai dosen pengampuh mata kuliah Metodologi Penelitian yang telah memberi peluang penulis untuk mempublikasi *review* jurnal ini
- Semua orang yang terlibat dan mendukung dalam proses pengerjaan *review* jurnal ini

#### VII. Konflik kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

#### VIII. Daftar Pustaka:

1. Datta S, Grant DJW. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Jan;3(1):42–57.
2. Seddon KR, Zaworotko M, editors. *Crystal Engineering The Design and Application of Functional Solids* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1999 [cited 2016 Jun 9]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-015-9105-8>
3. Shan N, Zaworotko MJ. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discov Today*. 2008 May;13(9–10):440–6.
4. Byrn SR, Pfeiffer RR, Stowell JG. *Solid-state chemistry of drugs*. West Lafayette, IN: SSCI, Inc.; 1999.
5. Haleblan JK. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *J Pharm Sci*. 1975 Aug;64(8):1269–88.
6. Stahly GP. Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals. *Cryst Growth Des*. 2007 Jun 1;7(6):1007–26.
7. Jayasankar A, Somwangthanaroj A, Shao ZJ, Rodríguez-Hornedo N. Cocrystal Formation during Cogrounding and Storage is Mediated by Amorphous Phase. *Pharm Res*. 2006 Oct 4;23(10):2381–92.
8. Sekhon BS. Pharmaceutical cocrystals - a review. 2009 [cited 2016 Jun 12]; Available from: <http://digibug.ugr.es/handle/10481/27459>
9. Alatas F, Ratih H, Sutarna TH, Farhan. Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Alopurinol dengan Asam Benzoat atau D-Asam Tartrat terhadap Kelarutan dan Laju Disolusinya. In: *ResearchGate* [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 6]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/282151266\\_Pengaruh\\_Pembentukan\\_Ko-Kristal\\_Alopurinol\\_dengan\\_Asam\\_Benzoat\\_atau\\_D-Asam\\_Tartrat\\_terhadap\\_Kelarutan\\_dan\\_Laju\\_Disolusinya](https://www.researchgate.net/publication/282151266_Pengaruh_Pembentukan_Ko-Kristal_Alopurinol_dengan_Asam_Benzoat_atau_D-Asam_Tartrat_terhadap_Kelarutan_dan_Laju_Disolusinya)
10. Zaini E, Halim A, Soewandhi SN, Setyawan D. PENINGKATAN LAJU PELARUTAN TRIMETOPRIM MELALUI METODE KO-KRISTALISASI DENGAN NIKOTINAMIDA. *JFIONline Print ISSN 1412-1107 E-ISSN 2355-696X* [Internet]. 2011 [cited 2016 Jun 6];5(4). Available from: <http://jfionline.org/index.php/jurnal/article/view/57>
11. Braga D, Grepioni F, Maini L, Polito M. Crystal Polymorphism and Multiple Crystal Forms. In: Hosseini MW, editor. *Molecular Networks* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 [cited 2016 Jun 12]. p. 25–50.

- Available from:  
[http://www.springerlink.com/index/10.1007/430\\_2008\\_7](http://www.springerlink.com/index/10.1007/430_2008_7)
12. PEMBENTUKAN KOKRISTAL ANTARA KALSIMUM ATORVASTATIN DENGAN ISONIKOTINAMID DAN KARAKTERISASINYA Dolih Gozali - Penelusuran Google [Internet]. [cited 2016 Jun 6]. Available from: <https://www.google.co.id/search?sourceid=chrome-psyapi2&ion=1&espv=2&ie=UTF-8&q=PEMBENTUKAN%20KOKRISTAL%20ANTARA%20KALSIMUM%20ATORVASTATIN%20DENGAN%20ISONIKOTINAMID%20DAN%20KARAKTERISASINYA%20Dolih%20Gozali&oq=PEMBENTUKAN%20KOKRISTAL%20ANTARA%20KALSIMUM%20ATORVASTATIN%20DENGAN%20ISONIKOTINAMID%20DAN%20KARAKTERISASINYA%20Dolih%20Gozali&aqs=chrome..69i57j69i60l2.742j0j7>
  13. Gao Y, Zu H, Zhang J. Enhanced dissolution and stability of adefovir dipivoxil by cocrystal formation. *J Pharm Pharmacol.* 2011 Apr;63(4):483–90.
  14. Shiraki K, Takata N, Takano R, Hayashi Y, Terada K. Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds. *Pharm Res.* 2008 Nov;25(11):2581–92.
  15. Aakeröy CB, Forbes S, Desper J. Using Cocrystals To Systematically Modulate Aqueous Solubility and Melting Behavior of an Anticancer Drug. *J Am Chem Soc.* 2009 Dec 2;131(47):17048–9.
  16. Cheney ML, Shan N, Healey ER, Hanna M, Wojtas L, Zaworotko MJ, et al. Effects of Crystal Form on Solubility and Pharmacokinetics: A Crystal Engineering Case Study of Lamotrigine. *Cryst Growth Des.* 2010 Jan 6;10(1):394–405.
  17. McNamara DP, Childs SL, Giordano J, Iarriccio A, Cassidy J, Shet MS, et al. Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API. *Pharm Res.* 2006 Jul 11;23(8):1888–97.
  18. Lu J, Rohani S. Preparation and Characterization of Theophylline–Nicotinamide Cocrystal. *Org Process Res Dev.* 2009 Nov 20;13(6):1269–75.
  19. Brittain HG, editor. Series Editors. In: Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology [Internet]. Academic Press; 2010 [cited 2016 Jun 10]. p. ii. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871512510350114>
  20. He G, Jacob C, Guo L, Chow PS, Tan RBH. Screening for cocrystallization tendency: the role of intermolecular interactions. *J Phys Chem B.* 2008 Aug 14;112(32):9890–5.
  21. Childs SL, Rodríguez-Hornedo N, Reddy LS, Jayasankar A, Maheshwari C, McCausland L, et al. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. *CrystEngComm.* 2008;10(7):856.
  22. Basavoju S, Boström D, Velaga SP. Indomethacin-saccharin cocrystal: design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization. *Pharm Res.* 2008 Mar;25(3):530–41.
  23. Bis JA, Vishweshwar P, Weyna D, Zaworotko MJ. Hierarchy of supramolecular synthons: persistent hydroxyl...pyridine hydrogen bonds in cocrystals that contain a cyano acceptor. *Mol Pharm.* 2007 Jun;4(3):401–16.
  24. Myz SA, Shakhtshneider TP, Fucke K, Fedotov AP, Boldyreva EV, Boldyrev VV, et al. Synthesis of cocrystals of meloxicam with carboxylic acids by grinding. *Mendeleev Commun.* 2009 Sep 1;19(5):272–4.
  25. Friščić T, Jones W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding.

- Cryst Growth Des. 2009 Mar 4;9(3):1621–37.
26. Weyna DR, Shattock T, Vishweshwar P, Zaworotko MJ. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. *Cryst Growth Des.* 2009 Feb 4;9(2):1106–23.
  27. Arunkumar N, Deecaraman M, Rani C, Mohanraj KP, Kumar KV. Preparation and solid state characterization of atorvastatin nanosuspensions for enhanced solubility and dissolution. *Int J PharmTech Res [Internet]*. 2009 Oct 1 [cited 2016 Jun 10];1(4). Available from: [https://www.researchgate.net/publication/237585434\\_Preparation\\_and\\_solid\\_state\\_characterization\\_of\\_atorvastatin\\_nanosuspensions\\_for\\_enhanced\\_solubility\\_and\\_dissolution](https://www.researchgate.net/publication/237585434_Preparation_and_solid_state_characterization_of_atorvastatin_nanosuspensions_for_enhanced_solubility_and_dissolution)
  28. Trask AV. An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property. *Mol Pharm.* 2007 Jun 1;4(3):301–9.
  29. Wenger M, Bernstein J. An Alternate Crystal Form of Gabapentin: A Cocrystal with Oxalic Acid. *Cryst Growth Des.* 2008 May 1;8(5):1595–8.
  30. Hiendrawan S, Hartanti A, Veriansyah B, Widjojokusumo E, Tjandrawinata R. solubility enhancement of ketoconazole via salt and cocrystal formation. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015 Jul 1;7(7):160–4.
  31. Sanphui P, Goud NR, Khandavilli UBR, Nangia A. Fast Dissolving Curcumin Cocrystals. *Cryst Growth Des.* 2011 Sep 7;11(9):4135–45.
  32. Chadha R, Saini A, Jain DS, Venugopalan P. Preparation and Solid-State Characterization of Three Novel Multicomponent Solid Forms of Oxcarbazepine: Improvement in Solubility through Saccharin Cocrystal. *Cryst Growth Des.* 2012 Aug 1;12(8):4211–24.
  33. Aitipamula S, Wong ABH, Chow PS, Tan RBH. Pharmaceutical Salts of Haloperidol with Some Carboxylic Acids and Artificial Sweeteners: Hydrate Formation, Polymorphism, and Physicochemical Properties. *Cryst Growth Des.* 2014 May 7;14(5):2542–56.
  34. Stanton MK, Bak A. Physicochemical Properties of Pharmaceutical Co-Crystals: A Case Study of Ten AMG 517 Co-Crystals. *Cryst Growth Des.* 2008 Oct 1;8(10):3856–62.
  35. Putra OD, Nugrahani I, Ibrahim S, Uekusa H. Pembentukan Padatan Semi Kristalin dan Ko-kristal Parasetamol. *J Mat Sains.* 2013 Jul 2;17(2):83–8.
  36. Li ZJ, Abramov Y, Bordner J, Leonard J, Medek A, Trask AV. Solid-state acid-base interactions in complexes of heterocyclic bases with dicarboxylic acids: crystallography, hydrogen bond analysis, and 15N NMR spectroscopy. *J Am Chem Soc.* 2006 Jun 28;128(25):8199–210.
  37. Hiendrawan S, Veriansyah B, Widjojokusumo E, Soewandhi SN, Wikarsa S, Tjandrawinata RR. Physicochemical and mechanical properties of paracetamol cocrystal with 5-nitroisophthalic acid. *Int J Pharm.* 2016 Jan 30;497(1–2):106–13.
  38. Trask AV, Motherwell WDS, Jones W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *Int J Pharm.* 2006 Aug 31;320(1–2):114–23.
  39. Jain A, Yalkowsky SH. Estimation of Melting Points of Organic Compounds-II. *J Pharm Sci.* 2006 Dec;95(12):2562–618.
  40. Schultheiss N, Newman A. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Cryst Growth Des.* 2009 Jun 3;9(6):2950–67.
  41. Reutzel-Edens SM, Newman AW. Physical Characterization of Hygroscopicity in Pharmaceutical Solids. In: Hilfiker R, editor. *Polymorphism [Internet]*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2006 [cited 2016 Jun 13]. p. 235–58.



- Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527607889.ch9/summary>
42. Variankaval N, Wenslow R, Murry J, Hartman R, Helmy R, Kwong E, et al. Preparation and Solid-State Characterization of Nonstoichiometric Cocrystals of a Phosphodiesterase-IV Inhibitor and L-Tartaric Acid. *Cryst Growth Des.* 2006 Mar;6(3):690–700.
  43. Chen AM, Ellison ME, Peresykin A, Wenslow RM, Variankaval N, Savarin CG, et al. Development of a pharmaceutical cocrystal of a monophosphate salt with phosphoric acid. *Chem Commun.* 2007 Jan 15;(4):419–21.
  44. Hickey MB, Peterson ML, Scoppettuolo LA, Morrisette SL, Vetter A, Guzmán H, et al. Performance comparison of a cocrystal of carbamazepine with marketed product. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Für Pharm Verfahrenstechnik EV.* 2007 Aug;67(1):112–9.
  45. Blagden N, Berry DJ, Parkin A, Javed H, Ibrahim A, Gavan PT, et al. Current directions in co-crystal growth. *New J Chem.* 2008 Oct 16;32(10):1659–72.
  46. Alhalaweh A, Roy L, Rodríguez-Hornedo N, Velaga SP. pH-dependent solubility of indomethacin-saccharin and carbamazepine-saccharin cocrystals in aqueous media. *Mol Pharm.* 2012 Sep 4;9(9):2605–12.
  47. Roy L, Lipert MP, Rodríguez-Hornedo N. Chapter 11:Co-crystal Solubility and Thermodynamic Stability. In: Chapter 11:Co-crystal Solubility and Thermodynamic Stability [Internet]. 2011 [cited 2016 Jun 13]. p. 247–79. Available from: <http://pubs.rsc.org/en/content/chapter/bk9781849731584-00247/978-1-84973-158-4>
  48. 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 Jun 1;101:143–66.
  49. Cheney ML, Weyna DR, Shan N, Hanna M, Wojtas L, Zaworotko MJ. Cofomer selection in pharmaceutical cocrystal development: a case study of a meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics. *J Pharm Sci.* 2011 Jun;100(6):2172–81.
  50. Bhatt PM, Azim Y, Thakur TS, Desiraju GR. Co-Crystals of the Anti-HIV Drugs Lamivudine and Zidovudine. *Cryst Growth Des.* 2009 Feb 4;9(2):951–7.
  51. . IN, . SA, . SNS, . SI. The Antibiotic Potency of Amoxicillin-Clavulanate Co-Crystal. *Int J Pharmacol.* 2007 Jun 1;3(6):475–81.
  52. Lee H-G, Zhang GGZ, Flanagan DR. Cocrystal intrinsic dissolution behavior using a rotating disk. *J Pharm Sci.* 2011 May;100(5):1736–44.
  53. Grobelny P, Mukherjee A, Desiraju GR. Drug-drug co-crystals: Temperature-dependent proton mobility in the molecular complex of isoniazid with 4-aminosalicylic acid. *CrystEngComm.* 2011 Jun 15;13(13):4358–64.