

KO-KRISTAL: TEKNIK PEMBUATAN KO-KRISTAL

Dewi Permatasari, Selma Ramadhani, Iyan Sopyan, Muchtaridi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km.21 Jatinangor 45363 Telp. 022-7996200

*E-mail**: muchtaridi@unpad.ac.id

Abstrak

Banyak obat yang telah beredar dipasaran memiliki masalah-masalah biofarmasi seperti rendahnya kelarutan, laju disolusi, permeabilitas yang berakibat pada bioavailabilitas dan keefektifan obat tersebut dalam mengobati penyakit. Untuk mengatasi hal tersebut, teknologi formulasi sediaan farmasi semakin berkembang sehingga dapat menghasilkan obat yang lebih berkualitas. Dalam satu dekade ini, sudah banyak publikasi yang menjelaskan tentang strategi dan teknik untuk mengembangkan desain obat-obat tersebut, salah satunya adalah kokristal. Kokristal dalam farmasi merupakan metode modifikasi suatu zat aktif, seperti penambahan gugus hidrogen, antara zat aktif dan koformer. Modifikasi yang dilakukan dengan harapan dapat memperbaiki masalah yang dimiliki suatu zat aktif obat tersebut tanpa mengubah efek farmakologisnya. Teknik-teknik pembuatan kokristal yang paling sering digunakan secara umum adalah *grinding* dan *solvent based method* (*solvent evaporation* dan *slurry*). Akan tetapi, saat ini sudah diterapkan pula metode sintesis kokristal dengan penambahan antisolvent, *hot melt extrusion*, bahkan teknologi cairan superkritis. Pertimbangan pemilihan metode ini dilihat dari sifat zat aktif dan koformer yang digunakan, serta mempertimbangkan teknologi yang dimiliki.

Kata Kunci: ko-kristal, teknik ko-kristal, karakterisasi, kokristal farmaseutikal

Abstract

Many drugs that have been marketed have biopharmaceuticals problems such as low solubility, dissolution rate, permeability that leads to the effectiveness of the drug in treating the disease. To overcome this problem, the pharmaceutical formulation technology is growing so it can produce more drugs with better quality. Within decades, there has been publications reported that explain the strategies and techniques to develop the design of these drugs, one of which is co-crystal. Co-crystal in a method of modification of a pharmaceutical active substances, such as the addition of a hydrogen group, between the active substance and co-former. Modifications were done in hopes of fixing the problems that an active ingredient of the drug without altering the pharmacological effect. Co-crystal manufacturing techniques most frequently used in general is grinding and solvent-based method (solvent evaporation and slurry), but after the new findings currently co-crystal synthesis methods can be done also by the addition of anti-solvent, hot melt extrusion, even supercritical fluid technology. Consideration of the selection method is seen from the nature of the active substance and co-former used, as well as consider the technology owned.

Keywords: *co-crystal, co-crystal method, characterization, pharmaceutical co-crystal*

Pendahuluan

Saat ini sintesis pembuatan obat meningkat seiring dengan peningkatan kebutuhan obat di masyarakat. Akan tetapi, tidak semua bahan obat efektif untuk

menyembuhkan penyakit pada pasien karena sifat fisikokimia zat aktif yang berbeda. Dalam industri farmasi, sifat biofarmasetikal seperti disolusi dan kelarutan yang buruk dari suatu zat aktif

merupakan masalah utama dibandingkan dengan toksisitas ataupun efikasi dari suatu zat aktif. Hal ini menjadi alasan utama mengapa hanya kurang dari 1% zat aktif yang potensial dapat dijual di pasaran (Aakeröy *et al.*, 2009). Obat yang kelarutannya buruk dalam tubuh akan terbuang secara percuma dan menurunkan efikasi obat itu sendiri (Blagden *et al.*, 2007). Saat ini terdapat sekitar 40% obat yang ada dipasaran memiliki kelarutan yang rendah dalam air (Williams, 2013).

Pemberian obat secara oral saat ini masih merupakan rute pemberian yang paling banyak dipilih karena mudah untuk dilakukan. Hal ini membuat industri farmasi mencari cara untuk memproduksi obat yang memiliki bioavailabilitas yang baik didukung dengan meningkatkan sifat-sifat fisikokimia dari obat tersebut (Yellela, 2010). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu modifikasi dari bahan aktif farmasi agar pengobatan pasien menjadi lebih efisien namun tetap dengan harga yang ekonomis, contohnya untuk obat yang memiliki kelarutan rendah

dibuat dalam modifikasi kristal (Docherty, 2015).

Berbagai strategi saat ini terus dikembangkan untuk mendapatkan sifat obat yang lebih baik dari segi kelarutannya bahkan kestabilannya seperti pengaturan pH, pemilihan pembentukkan garam, kosolvent polimorfisme, penambahan surfaktan, pengurangan ukuran partikel (mikronisasi), dispersi solid amorf, siklodekstrin, penggunaan polimer dalam sistem penghantaran obat, dan bahkan formulasi *lipid-based* (Williams, 2013; Cho *et al.*, 2010; Yue *et al.*, 2010). Menurut para ahli, cara termudah untuk meningkatkan sifat kristal, kelarutan, dan stabilitas suatu senyawa adalah memodifikasinya dalam bentuk garam. Akan tetapi, ternyata pembentukkan garam ini menjadi kurang efektif karena aplikasi ini hanya berlaku pada zat-zat aktif tertentu saja. Kokristal merupakan alternatif dari garam ketika zat aktif tidak memiliki sifat fasa solid yang sesuai atau tidak bisa dibentuk menjadi garamnya karena tidak adanya sisi yang dapat diionisasi (*ionizable sites*) (Serajuddin, 2007).

Ko-kristal

Istilah ko-kristal masih diperbincangkan dalam teknik kristal karena istilah ini tidak menerangkan dengan jelas dan kurang deskriptif secara ilmiah. Oleh karena itu, banyak yang menggunakan istilah sinonimnya yaitu, kristal molekul multi komponen (Bond, 2007; Childs, 2007). Komponen pada struktur kokristal setidaknya terdiri dari dua komponen berupa atom, ion, atau molekul yang terikat satu sama lain dan membentuk interaksi, misalnya ikatan hidrogen (Stahly, 2009; Trask, 2006b). Kokristal dengan garam kristal merupakan dua hal yang berbeda. Perbedaan garam kristal dengan kokristal terletak pada proses pembentukannya dimana dalam pembentukan garam kristal terjadi transfer proton sedangkan dalam pembentukan kokristal tidak terjadi transfer proton (Stahly, 2007). Sedangkan Child menerangkan bahwa perbedaannya terletak pada lokasi proton antara asam dan basanya. Pada ujung garam (*salt end*) spektrum transfer protonnya sempurna, sedangkan pada kokristal pada ujung yang

berlainan, tidak terjadi proton transfer (Childs, 2007).

Pembentukan kokristal memberikan potensi yang baik terhadap peningkatan sifat-sifat fisika pada suatu senyawa seperti kelarutan ekuilibrium, laju disolusi, dan stabilitas fasa solid. Kokristal juga dapat memperbaiki sifat penting lain dari zat aktif seperti laju alir, kompresibilitas dan higroskopisitas (Lu and Rohani, 2010). Pembentukan kokristal ini diharapkan dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan keuntungan dari bahan aktif farmasi secara signifikan (Brittain, 2013). Teknologi kokristalisasi ini dapat digunakan untuk desain obat baru dengan keuntungannya yang ramah lingkungan serta kelarutan dan bioavailabilitas yang beberapa kali lipat lebih tinggi daripada senyawa obat tersebut jika dibuat dengan teknologi lainnya (Perlovich dan Manin, 2014).

Farmasetikal Ko-kristal

Setelah pembentukan ko-kristal, terdapat peningkatan sifat fisika maupun kimia dari farmasetikal ko-kristal. Hal ini telah dibuktikan dari membandingkan

pengukuran kelarutan kokristal dengan komponen obat biasa. Hasilnya molekul kokristal memiliki kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan obat murninya (Good dan Hornedo, 2009). Penerapan ko-kristal pada senyawa asam glutarat meningkatkan laju disolusi sampai 18 kali

lebih tinggi jika dibandingkan dengan kristal homomer dari senyawa obat tersebut. Setelah itu, pengujian bioavailabilitas pada plasma darah menunjukkan terjadinya peningkatan hingga tiga kali (McNamara, 2006).



Gambar. 1 Perbandingan Struktur Zat Aktif (Teofilin-Nikotinamid) dan Ko-kristal-nya (Li, 2014)

Teknik Pembuatan Ko-kristal

Kokristal dibentuk dari interaksi antarmolekul yang kristal melibatkan modifikasi susunan kristal dari bahan padat dengan mengubah interaksi antarmolekul yang mengatur pemutusan dan pembentukan ikatan kovalen non-seperti ikatan hidrogen, ikatan van der Waals, tumpukkan ikatan π , interaksi elektrostatik, dan ikatan halogen (Miroshnyk *et al.*, 2009). Pembentukan kokristal dapat dirasionalisasikan oleh pertimbangan donor ikatan hidrogen dan akseptor bahan

yang akan di kokristal kan dan bagaimana mereka bisa berinteraksi. Ikatan hidrogen yang kuat termasuk (NH --- O), (OH --- O), (-NH --- N,) dan (OH --- N). Ikatan hidrogen lemah melibatkan -CH --- O, dan CH --- O = C (Nair, 2007).

Adapun menurut (Cheney, *et al.*, 2011) langkah-langkah yang terlibat dalam pembentukan kokristal adalah sebagai berikut 1. Memilih molekul target (zat aktif); 2. Menemukan gugus fungsional komplementer yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan zat aktif

(pemilihan coformer); 3. Metode Persiapan.

Secara umum, metode atau teknik pembuatan kokristal yang sudah sering digunakan adalah teknik penguapan secara lambat (*slow evaporation*) dan penggilingan (*grinding*). Oleh karena itu, metode yang lazim digunakan ini dibagi menjadi *solvent-based* dan *grinding* (Weyna, 2009). Dalam penelitian yang banyak telah dilakukan saat ini, untuk melihat efek dari pemilihan teknik pembuatan kokristal terhadap sifat kokristal yang dibentuk, peneliti membandingkan lebih dari satu metode untuk suatu senyawa obat yang sama (Lu dan Rohani, 2010).

Solvent-based

1. Solvent Evaporation Co-crystal

Solvent evaporation (penguapan pelarut) merupakan metode dasar yang digunakan pada kebanyakan teknik kristalisasi terdahulu (Jayasankar, 2006). Teknik ini dianggap cukup mudah karena prinsipnya adalah mencampurkan zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian diuapkan secara

perlahan. Yang terjadi pada saat penguapan adalah molekul-molekul dalam larutan akan mengalami reaksi ikatan hidrogen.

Keuntungan : kokristal yang dihasilkan secara termodinamika disukai (Jayasankar, 2006).

Kerugian : dibutuhkan jumlah pelarut yang banyak, tingkat keberhasilan pertumbuhan kokristal rendah pada pembuatan kokristal skala besar, disarankan hanya untuk senyawa yang termostabil karena memerlukan pemanasan (Trask, 2006b).

Contoh : Asam niflumet dan asam maleat dalam asetonitril (Childs, 2007). Sebanyak lima multikomponen kristal diperoleh dari gabapentin dan koformer (asam 3-hidroksibenzoat, asam 4-hidroksibenzoat, asam salisilat, asam 1-hidroksi-2-naftat, dan asam mandelat dalam pelarut asetonitril, etanol, atau air (Reddy, 2009). Artesunat-nikotinamida dalam metanol (Setyawan, 2014).

2. *Slurry conversion*

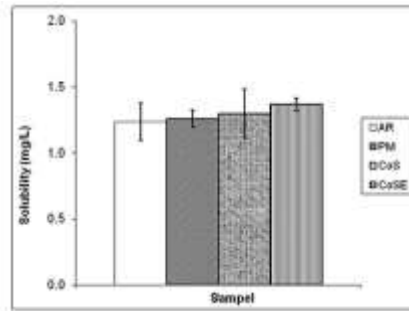
Pembuatan kristal dengan cara *slurry* dilakukan dengan cara menambahkan pelarut kristal zat aktif dengan ko-former yang dapat diterima oleh zat aktif tersebut. Prosedur secara umum yang dilakukan adalah menambahkan koformer padat pada larutan kemudian suspensi (bubur) yang terbentuk diaduk hingga pembentukkan kokristal selesai. Bubur yang terbentuk antara kedua komponen ini akan menginduksi terbentuknya kokristal dan kemudian diuapkan selama 48 jam untuk memicu terjadinya kokristalisasi (Tieknik, 2006).

Keuntungan : pembuatan kokristal efisien (Zhang, 2007), preparasi kokristal dapat menggunakan pelarut sederhana seperti air pada preparasi Trimetroprim-sulfametoksazol, metode tidak memerlukan suhu ekstrem: dapat dikerjakan pada suhu ruang selama

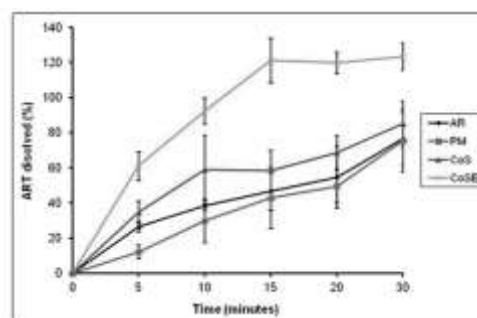
enam hari (Kojima, 2010) atau dengan pengeringan selama dua hari pada suhu 40°C (Setyawan, 2014).

Kerugian : kerugian utama adalah hasil yang didapatkan tidak sebanyak metode penggilingan (*solvent drop grinding*) (Padrela, 2010a).

Contoh: Kafein-asam oksalat, kafein-asam maleat, kafein-asam malonat, dan kafein-asam glutarat dalam pelarut asetonitril (Trask, 2005). Indometasin-asam mandelat, indometasin-nikotinamid, indometasin-laktamid, indometasin-benzamid (Kojima, 2010), Artesunat-nikotinamid (Setyawan, 2014).



Gambar 2. Perbandingan Solubilitas Artesunat (AR), Campuran Artesunat (PM), Kokristal *Slurry Method* (CoS), dan Kokristal *Solvent Evaporation* (CoSE) (Setyawan, 2014).



Gambar 3. Perbandingan Disolusi Artesunat (AR), Campuran Artesunat (PM), Kokristal *Slurry Method* (CoS), dan Kokristal *Solvent Evaporation* (CoSE) (Setyawan, 2014)

Grinding Method

1. Neat Grinding

Metode ini dilakukan dengan penggerusan bahan obat dengan koformer pada mortar selama 30 menit hingga terbentuk serbuk yang dapat dipisahkan (Sevukarajan, 2012). Selain menggunakan manual menggunakan mortar penggerusan juga dapat dilakukan dengan menggunakan ball mill ataupun vibratory mill (Erizal, 2010).

Keuntungan : sederhana, mudah, efektif untuk screening pembentukkan pembentukkan kokristal dengan koformer garam (Trask, 2006b).

Kekurangan : dibutuhkan waktu penggilingan manual pada mortir (Trask, 2006b). Tidak semua zat aktif yang memiliki solubilitas rendah dapat dibuat menjadi kokristal dengan teknik ini sehingga sering terjadi kegagalan dalam pembentukkan kokristal. Hal ini

disebabkan oleh beberapa zat aktif memerlukan bantuan pelarut untuk membentuk kokristalnya (Karki, 2007a).

Contoh: Obat aceclofenat dan nikotinamid (obat: koformer) disimpan di desikator (Sevukarajan, 2011).

2. *Liquid Assisted Grinding (LAG)*

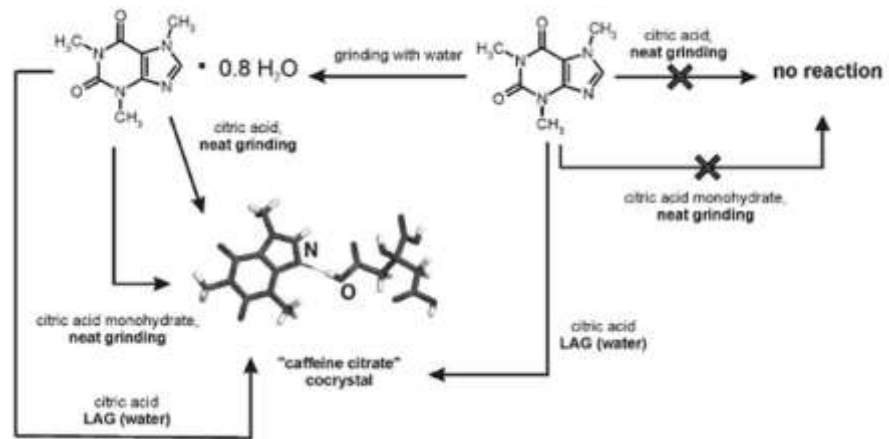
Teknik ini merupakan perpaduan antara solvent evaporation technique dengan solid state grinding technique. Kedua komponen pembentuk kokristal dengan perbandingan stoikiometri tertentu dicampurkan kedalam mortir kemudian diteteskn sedikit pelarut baru setelah itu dilakukan penggerusan selama beberapa menit. Teknik ini dikembang dengan tujuan untuk meningkatkan laju pembentukan kokristal (Jung, 2011).

Keuntungan : Ramah lingkungan, dapat diandalkan untuk penemuan kokristal baru, dapat digunakan

untuk preparasi bahan yang tidak dapat dilakukan *solid-state grinding* (Trask, 2005). Lebih efisien untuk metode skrining pada kokristal hidrat dan zat aktif farmaseutikal (API). Jika dibandingkan dengan metode *neat grinding*, LAG ini lebih efisien karena lebih umum dan memberikan peningkatan kinetik (Karki, 2007a). Dapat digunakan sebagai metode alternatif untuk zat yang memiliki *melting point* terlalu tinggi, seperti Teobromin (>400°C) (Karki, 2007).

Kekurangan : Penambahan pelarut yang tidak sesuai tidak dapat membentuk kokristal tetapi membentuk larutan (Trask, 2006a).

Contoh: Didanosin-obat dengan sturktur aromatik (asam benzoat dan asam salisilat) (Alatas, 2013). Kafein-asam sitrat (Karki, 2007a).



Gambar 4. Skema Perbandingan Pembentukan Kokristal Kafein dengan *Neat Grinding* dan *Liquid Assisted Grinding* (Karki, 2007a).

Antisolvent Addition

Prinsip dari metode ini adalah presipitasi atau rekristalisasi dari kokristal former dan zat aktif. Antisolvent ditambahkan pada suhu ruang dengan agitasi. Pembentukan inti kokristal terjadi pada menit ke 2-3. Kokristalisasi sempurna terjadi pada menit ke 30 pada penelitian karbamazepin-sakarina (Wang, 2013).

Keuntungan : Kokristal yang dihasilkan murni, cepat dan menghasilkan produk yang banyak (Wang, 2013).

Kerugian : Jika terbentuk hidrat dari zat aktif (Karbamazepin hidrat), ikatan hydrogen antara molekul air dan metanol menurun (Wang, 2013).

Contoh : Karbamazepin-sakarina dengan pelarut metanol dengan air sebagai antisolvent Wang, 2013).

Hot Melt Extrusion

Ekstrusi merupakan metode yang dapat dilakukan untuk sintesis kokristal. Metode ini tidak membutuhkan pelarut. Penerapan metode ini digunakan untuk pembentukan kokristal karbamazepin-nikotinamid dengan polimer sebagai former. Pembuatan kokristal yang kontinu dilakukan pada ekstruder *twin* dengan mencampurkan zat aktif dan koformer dengan pengaturan suhu (Liu, 2012).

Keuntungan : Mudah, tidak memerlukan pelarut, kokristalisasi yang kontinu, kokristal murni (Dhumal, 2010).

Kekurangan : Zat yang digunakan harus termostabil (Liu, 2012), butuh teknologi yang modern (*screw speeds* dan *screw configurations*) (Dhumal, 2010). Tidak dapat digunakan untuk zat yang memiliki titik leleh terlalu tinggi seperti Teobromin (>400°C) (Karki, 2007b).

Contoh : Kokristal Carbamazepine-nicotinamide (Liu, 2012), Ibuprofen-nicotinamid (Dhumal, 2010).

Supercritical Fluid Technology

Teknologi Cairan Superkritis (*SCF technologies*) merupakan teknologi yang digunakan dalam skrining dan desain kokristal. Pembentukan kokristal ini difokuskan pada tiga teknik SCF yaitu: sifat-sifat cairan superkritis, pelarut, anti-solvent, dan proses peningkatan atomisasi. Penelitian yang telah dilakukan meliputi kokristalisasi dengan pelarut superkritis (CSS), anti-solvent superkritis (ASS), dan gabungan anti-solvent dan atomisasi (AAS) (Padrela, 2010a).

Keuntungan : Pemanfaatan teknologi modern ini dapat didapatkan kokristal dalam berbagai morfologi dan ukuran (dari ukuran nano-mikron) serta sangat mungkin dimanfaatkan untuk *particle engineering* (Padrela, 2010a).

Kekurangan : Biaya mahal karena butuh teknologi yang modern. Pengoperasian alat membutuhkan keahlian. Dibutuhkan preparasi terlebih dahulu pada bahan aktif farmasi yang Akan dibuat menjadi kokristal sebelum diproses dengan teknologi superkritis (Padrela, 2010a).

Contoh : Kokristal indometachin-saccharin (Padrela, 2010b).

Tabel 1. Contoh beberapa obat, masalah, dan teknik pembuatan kokristal

Zat Aktif	Masalah dalam Formulasi	Metode untuk Mengatasi Masalah
Acceclofenat	Kelarutan rendah, bioavailabilitas	<i>Solvent evaporation, Neat grinding, Slurry Conversion Liquid assisted grinding</i>

Ibuprofen	Kelarutan rendah, bioavailabilitas	<i>Hot Melt Extrusion</i>
Carbamazepin	Kelarutan rendah, bioavailabilitas	<i>Anti-solvent addition Hot Melt Extrusion</i>
Indometacin	Praktis tidak larut dalam air	<i>Slurry Superfluid Technology</i>
Didanosin	Kelarutan rendah	<i>Liquid assisted grinding</i>
Teofilin dan Nikotinamid	Kelarutan rendah	<i>Grinding</i>
Artesunat	Efikasi dan bioavailabilitas rendah	<i>Solvent Evaporation Slurry</i>
Kafein	Kelarutan rendah	<i>Slurry</i>

Karakterisasi Ko-kristal

Karakterisasi kokristal dilakukan untuk memastikan pembentuk kokristal yang telah dilakukan. Karakterisasi ini meliputi struktur dan sifat-sifat fisika dari kristal tersebut.

- Titik Leleh

Titik leleh merupakan salah satu karakteristik fisika penting yang dimiliki oleh padatan. Senyawa yang memiliki titik leleh tinggi biasanya memiliki kelarutan yang rendah. Pada kokristal, penentuan titik leleh dibandingkan dengan

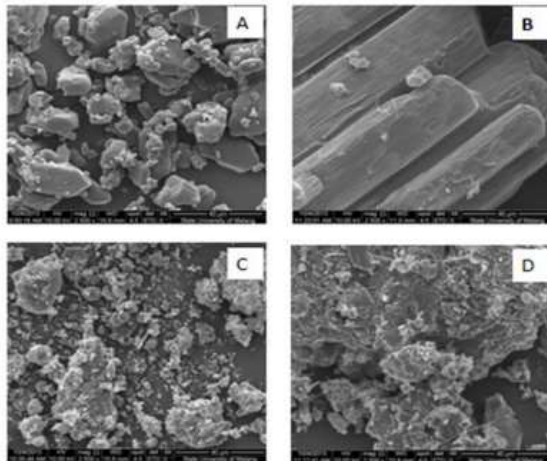
padatan sebelum dimodifikasi sebagai kokristal (Basavoju, 2008).

- DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

DSC dapat digunakan untuk mendapatkan informasi titik leleh dari senyawa, data termal bahkan *levels of crystallinity*. Saat teknologi DSC telah dikembangkan dengan penggabungan DSC-FTIR (Lin, 2013).

- SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

SEM digunakan untuk mengkarakterisasi morfologi permukaan dari partikel dengan mudah dan efisien. Dari hasil SEM akan terlihat perbandingan morfologi permukaan zat aktif murni dengan zat aktif dalam bentuk kokristalnya (Setyawan, 2014).



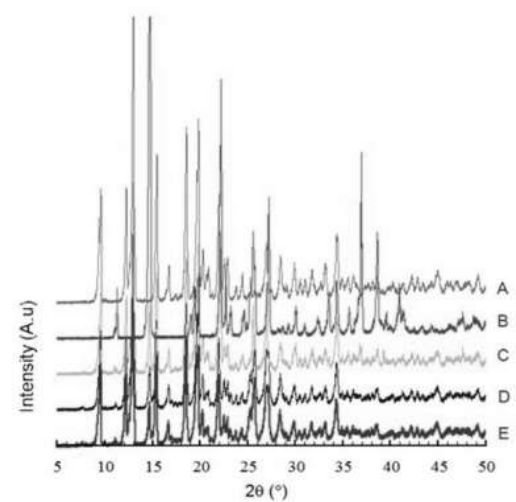
Gambar 5. Perbandingan SEM mikrograf Zat Aktif dan Kokristal

A. Artesunat, B. Nikotinamid, C. Campuran fisik Artesunat dan Nikotinamid, D. Kokristal Artesunat:Nikotinamid (*Solvent Evaporation*) (Setyawan, 2014).

X-Ray Diffraction

X-ray powder diffraction (XRD) merupakan teknik analitik cepat yang digunakan untuk mengidentifikasi material kristal dan dapat memberikan informasi pada sel dimensi. Powder X-Ray diffraction terbukti menjadi metode yang paling umum digunakan untuk mengkarakterisasi kokristal. (Ter Horst, 2009) Hasil yang didapatkan dari karakterisasi kokristal dengan PXRD ini adalah interaksi baru yang terbentuk pada

kokristal dapat memberikan puncak difraksi baru jika dibandingkan dengan zat murninya (Zaini, 2011). Metode kuantifikasi PXRD merupakan metode yang dapat diandalkan untuk memastikan kemurnian kokristal pada produk kristalisasi (Padrela, 2012).



Gambar 6. Contoh Difraktogram

A. Artesunat, B. Nikotinamid, C. Campuran fisik Artesunat dan Nikotinamid, D. Kokristal Artesunat:Nikotinamid (*Solvent Evaporation*)
E. Kokristal Artesunat: Nikotinamid (Slurry) (Setyawan, 2014).

- FTIR (*Fourier Transform Infrared*)

Spektroskopi inframerah dapat digunakan untuk mengidentifikasi ikatan baru yang terbentuk pada suatu kokristal. Hal

ini dapat dilihat dari adanya gugus baru yang terdeteksi pada spektrum inframerah, contohnya, gugus –OH. FTIR kini dikembangkan dengan penggabungan DSC-FTIR untuk mendapatkan hasil karakterisasi kokristal yang lebih cepat dan efisien (Wu, 2011; Lin, 2013).

- **Spektroskopi Raman**

Teknologi spektroskopi raman hampir sama dengan infrared, akan tetapi pita-pita yang muncul pada spektrum raman ini terbentuk karena adanya perubahan polarisasi dari molekul karena adanya kesamaan interaksi. Pada spektroskopi Raman terdapat pula informasi tambahan pada struktur dari kokristal. Oleh karena itu, Raman digunakan sebagai teknik yang komplemen dengan IR untuk karakterisasi kokristal (Alleso, 2008).

- **NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*)**

Perkembangan teknologi karakterisasi kokristal saat ini dapat

menggunakan NMR. Puncak NMR yang didapatkan untuk inti magnetik non-ekuivalen akan berbeda dalam polimorf yang berbeda. Pemanfaatan NMR saat ini sudah dilakukan untuk mengidentifikasi ikatan hydrogen intermolekular pada sinton supramolekul pada kokristal indomethacin-nicotinamid (Maruyoshi, 2012). Selain itu NMR spektroskopi padat memungkinkan diferensiasi kokristal kiral dan rasemat dari struktur yang sama (Frišćić, 2009).

Kesimpulan

Modifikasi zat aktif menjadi kokristal dapat dilakukan untuk memperbaiki sifat-sifat yang dimiliki oleh zat aktif pada obat seperti meningkatkan kelarutan, laju disolusi, kestabilan obat, dan bioavailabilitas obat tersebut sehingga efek teurapetik obat dapat bekerja maksimal. Terdapat banyak metode pembuatan kokristal seperti *solvent evaporation*, *neat* dan *liquid assisted grinding*, *slurry conversion*, *antisolvent*

addition, hot melt extrusion, sampai teknologi modern *supercritical fluid technology*. Teknik pembuatan kokristal disesuaikan dengan sifat dari zat aktif suatu obat, kokristal former yang dipilih, serta ketersediaan teknologi yang memadai. Metode yang lazim digunakan adalah *slurry conversion* dan *liquid assisted grinding* karena teknik pengerjaannya yang mudah, murah, dan hasil yang cukup memuaskan. Setelah disintesis, kokristal perlu dikarakterisasi yaitu meliputi karakterisasi struktur (spektroskopi inframerah, Raman spektroskopi, x-ray difraksi), dan sifat fisika (metode titik leleh, *differential scanning calorimetry*). Teknologi karakterisasi kini terus berkembang seperti dengan penggabungan DSC-FTIR, Raman spektroskopi, dan penggunaan NMR.

DAFTAR PUSTAKA

- Alatas, F., S. N Soewadhi, L. Sasongko, Ismunandar, H. Uekusa. 2013. Cocystal Formation between Didanosine and Two Aromatic Acids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. (5(3): 275-280).
- Alleso, M. S. Velaga. A. Alhalaweh, C. Cornett, M.A Rasmussen, F. van den Berg, H. L de Diego, dan J. Rantanen. 2008. Near-infrared spectroscopy for cocystal screening. A comparative study with Raman spectroscopy. *Anal Chem*. (80(20):7755-64).
- Basavoju S, Bostrom D, Velaga SP. 2008. Indomethacin-saccharin cocystal: Design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization. *Pharm Res*; 25: 530-541.
- Bond, A. D. 2007. What is a co-crystal? *CrystEngComm*. (9 (9) 833 - 834).
- Brittain, H. G 2013. Pharmaceutical cocystals: the coming wave of new drug substances. *J Pharm Sci*. (102 (2): 311-7).
- C.B. Aakeröy, S. Forbes, J. Desper. 2009. Using cocystals to systematically modulate aqueous solubility and melting behavior of an anticancer drug. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, pp. 17048–17049.
- Cheney ML, Weyna DR, Ning Shan, Mazen Hanna, Lukasz Wajtos. 2011. Coformer selection in pharmaceutical cocystal development a case study of meloxicam aspirin cocystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics. *J pharm sci* ;100(6):2172-81.
- Childs, S. L, G. P Stahly, dan A. Park. 2007. The Salt-Cocystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State. *Molecular Pharmaceutics*. (4 (3): 323-338).
- Dhumal, R. S., A. L. Kelly, P. York, P. D., Coates, A. Paradkar. 2010. Cocystalization and Simultaneous Agglomeration

- Using Hot Melt Extrusion. *Pharm Res.* (27 (12): 2725-2733).
- Docherty, R., K. Pencheva., Y. A. Abramov. 2015. Low solubility in drug development: deconvoluting the relative importance of solvation and crystal packing. *Royal Pharmaceutical Society, Journal of Pharmacy and Pharmacology.* (67 (6): 847-856).
- E. Cho, W. Cho, K.-H. Cha, J. Park, M.-S. Kim, J.-S. Kim, H.J. Park, S.-J. Hwang. 2010. Enhanced dissolution of megestrol acetate microcrystals prepared by antisolvent precipitation process using hydrophilic additives. *Int. J. Pharm.*, 396 .pp. 91–98.
- Erizal Zaini et all. 2010. Cocrystalline Phase Transformation of Binary Mixture of trimethoprim and Sulfamethoxazole by Slurry Technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.*3(4).
- Frišćić, T.; Jones, W. 2009. "Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding". *Crystal Growth & Design* 9 (3): 1621. [doi:10.1021/cg800764n](https://doi.org/10.1021/cg800764n).
- Good, D. J. dan N. R. Hornedo. 2009. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth and Design.* (9 (5): 2252-2264).
- I. Miroshnyk, S. Mirza, N. Sandler. 2009. Pharmaceutical co-crystals-an opportunity for drug product enhancement. *Expert Opin. Drug Deliv.* 6 . pp. 333–341.
- Jayasankar A., A. Somwangthanaroj, Z.J Shao, N. R. Hornedo. 2006. Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. *Pharmaceutical Research.* (23 (10): 2381 -2392).
- Jung MS, Kim JS, Kim MS, Alhalaweh A, Cho W, Hwang SJ, Velaga SP. 2010. Bioavailability of indomethacin-saccharin co-crystals. *J Pharm pharmacol*; 62(11):1560-1568.
- Karki, S. T. Friscic, W. Jones, W. D. S. Motherwell. 2007a. Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid assisted grinding. *Molecular pharmaceuticals.* (4 (3): 347-354).
- Karki, S., L. Fabian, T. Friscic, dan W. Jones. 2007b. Theobromine: malonic acid (1:1). *Org Lett.* (9: 3133-3136).
- Kojima, T., S. Tsutsumi, K. Yamamoto, Y. Ikeda, T. Moriwaki. 2010. High-throughput cocrystal slurry screening by use of in situ Raman microscopy and multi-well plate. *International Journal of Pharmaceutics.* (399: 52-59).
- Li, P., Y. Chu, L. Wang, R. M. Wenslow, Jr., K. Yu, H. Zhang, dan Z. Deng. 2014. Structure determination of the theophylline-nicotinamide cocrystal: a combined powder XRD, 1D solid-state NMR, and theoretical calculation study. *Cryst Eng Comm.* (16: 3141-4174).
- Lin, H.L., P. C. Hsu, S. Y. Lin. 2013. Theophylline–citric acid co-crystals easily induced by DSC–FTIR microspectroscopy

- or different storage conditions. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. (8 (1):19–27).
- Liu, X. M. Lu, Z. Guo, L. Huang, X. Feng, C. Wu. 2012. Improving the chemical stability of amorphous solid dispersion with cocrystal technique by hot melt extrusion. *Pharm Res*. (29 (3) 806-817).
- Lu J. dan S. Rohani. 2010. Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal. *J Pharm Sci*. (99 (9): 4042-7).
- Maruyoshi, K., Iuga, Dinu, Antzutkin, Oleg N., Alhalaweh, Amjad, Velaga, Sitaram P. dan S. P. Brown. 2012. Identifying the intermolecular hydrogen-bonding supramolecular synthons in an indomethacin–nicotinamide cocrystal by solid-state NMR. *Chemical Communications* (48 (88): 10844).
- McNamara, D. P., S. L Childs, J. Giordano, A. Iarriccio, J. Cassidy, M. S. Shet, R. Mannion, Ed O'Donnell, dan A. Park. 2013. Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. (23(8): 1888-1897).
- N. Blagden, M. de Matas, P.T. Gavan, P. 2007. York. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 59 pp. 617–630.
- Nair RH, Sarah JN, Adivaraha J, Swarbreek, editors. 2007. Co-crystals: design, properties and formulation mechanism, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd ed. Vol. 1. New York: Informa Healthcare; p. 615.
- Padrela L, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga, A. C Fernandes, H. A. Matos, E. G. Azevedo. 2010a. Screening for pharmaceutical co-crystals using the supercritical fluid enhanced atomization process. *J Supercrit Fluids* (53: 156-164).
- Padrela, L., E.G. de Azevedo, S.P. Velaga. 2012. Powder X-ray diffraction method for the quantification of cocrystals in the crystallization mixture. *Drug Dev Ind Pharm*. (38(8):923-929).
- Padrela, L., M. A. Rodriguez, S.P. Veaga, H.A Matos, E.G de Azevedo. 2010b. Formation of indometacin-saccharin cocrystals using supercritical fluid technology. *Eur J Pharm Sci*. (38 (1) 9-17).
- Perlovich, G. L. dan A. N. Manin. 2014. Design of Pharmaceutical Cocrystals for Drug Solubility Improvement. *Russian Journal of General Chemistry*. (84 (2): 407–414).
- Reddy, S., S. J Bethune, J. W. Kampf, dan N. R Hornedo. 2009. Cocrystals and Salts of Gabapentin: pH Dependent Cocrystal Stability and Solubility. *Crystal Growth Design*. (9 (1): 378–385).
- Serajuddin, A. T. M. 2007. Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Rev*. (59: 603-616).
- Setyawan, D., N. K Wardhana, R. Sari. 2014. Solubility, Dissolution Test And Antimalarial Activity Of Artesunate Nicotinamide

- Co-Crystal Prepared By Solvent Evaporation And Slurry Methods. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. (7 (1): 62-65).
- Sevukarajan, M., B. Thanuja, R. Sodanapalli, R. Nair. 2011. Synthesis and Characterization of a Pharmaceutical Co-Crystal: (Aceclofenac: Nicotinamide). *J Pharm Sci & Res*. (3 (6): 1288-1293).
- Sevukarajan, M., K. Thamizhvanan, R. Sodanapalli, B. J. Sateesh, N. Kumar B, S. Reddy B, K. J, Sethu, U. Vivekananda, K. Sarada, N Hyndavi. 2012. Crystal Engineering Technique – An Emerging Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredient. *Int J Chem Pharm Sci*. (3 (1):15–29).
- Stahly, G. P. 2007. "Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals". *Crystal Growth & Design* 7 (6): 1007. doi:10.1021/cg060838j
- Stahly, G. P. 2009. "A Survey of Cocrystals Reported Prior to 2000". *Crystal Growth & Design* 9 (10): 4212. doi:10.1021/cg900873t
- Ter Horst, J. H.; Deij, M. A.; Cains, P. W. 2009. "Discovering New Co-Crystals". *Crystal Growth & Design* 9 (3): 1531. doi:10.1021/cg801200h
- Tieknik ERT, Vittal JJ (Editors). 2006. *Frontiers in Crystal Engineering*, John Wiley & Sons, Ltd, Chapter 2 :Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-crystal. P.25-50.
- Trask, A. V. W. Jones., W. D Motherwell, A. V. Trask. 2006a. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *Int. J Pharm*. (320 (1-2): 114-23).
- Trask, A. V., D. A Haynes, W. D S. Motherwell, W. Jones. 2006b. Screening of crystalline salts via mechanochemistry. *Chem. Commun*. (51-53).
- Trask, A. V., W.D.S. Motherwell, W. Jones. 2005. Pharmaceutical co-crystallization: Engineering a remedy for caffeine hydration. *Crys Grow Des*. (5: 1013 – 1021).
- Wang, I.C, M. J. Lee, S.J Sim, W. S Kim, N. H Chun, dan G. J. Choi. 2013. Antisolvent cocrystallization of carbamazepine and saccharine. *Int J Pharm*. (450 (1-2): 311-22).
- Weyna, D.R., T Shattock, P. Vishweshwar dan M. J. Zaworotko. 2009. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. *Crystal Growth and Design*. (9 (2): 1106–1123).
- Williams, H.D., N.L. Trevaskis, S.A Charman, R.M Shanker, W.N Charman, C.W POuton, C.J Porter. 2013. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev*. (65 (1): 315-499).
- Wu, T.K, S.Y, Lin, Y.T Huang, 2011. Simultaneous DSC-FTIR microspectroscopy used to screen and detect the co-crystal formation in real time. *Bioorg*

Med Chem Lett. (21(10):3148-51).

- X. Yue, Y. Qiao, N. Qiao, S. Guo, J. Xing, L. Deng, J. Xu, A. 2010. Dong. Amphiphilic methoxy poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone)-b-poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) cationic copolymer nanoparticles as a vector for gene and drug delivery. *Biomacromolecules*, 11, pp. 2306–2312.
- Yellela, S.R.K. 2010. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability.* (2 (2): 28-36).
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. 2011. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia 2011.* 5(4).
- Zhang, G. G.Z., R. F. Henry, T.B. Borchardt, L. Xiaochun. 2007. Efficient Co-crystal Screening Using Solution-Mediated Phase Transformation. *J Pharm Sci.* (96 (5): 990-995).