

Kajian *Solution-Based* dan *Solid-Based Method* dalam Pembentukan *Cocrystal*

Silvi Nur Sundari *, Fitrianti Darusman, Hanifa Rahma

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

silvinursundari243@gmail.com, efit.bien@gmail.com, hanifa.rahma@gmail.com

Abstract. Pharmaceutical cocrystals are crystalline solids composed of pharmaceutical active ingredients (BAF) and coformers that are connected through non-covalent interactions. The formation of cocrystals is an effective crystal engineering strategy to modify physicochemical properties. This study aims to identify and discuss various methods of cocrystal formation, from scientific articles published in international journals. The search process was conducted on databases such as ScienceDirect, MDPI, PubMed, Springer, Taylor & Francis, and ACS Publications. The results of the review show that the cocrystal formation method is divided into two main categories: solution-based methods (such as solvent evaporation, antisolvent crystallization, cooling crystallization, reaction cocrystallization, and slurry method) and solid-based methods (such as contact cocrystallization, solid-state/neat grinding, liquid-assisted grinding, and melting cocrystallization). The solid-based method is considered more environmentally friendly because it uses minimal solvents, is energy-efficient, and is suitable for solvent-sensitive APIs.

Keywords: *Cocrystallization, Synthesis Method, Solution-Based, Solid-Based.*

Abstrak. Kokristal farmasi merupakan padatan kristalin yang tersusun dari bahan aktif farmasi (BAF) dan koformer yang terhubung melalui interaksi non-kovalen. Pembentukan kokristal menjadi strategi rekayasa kristal yang efektif untuk memodifikasi sifat fisikokimia. Kajian ini bertujuan mengidentifikasi dan membahas berbagai metode pembentukan kokristal, dari artikel-artikel ilmiah yang terbit pada jurnal internasional. Proses pencarian dilakukan pada *database* seperti *ScienceDirect*, *MDPI*, *PubMed*, *Springer*, *Taylor & Francis*, dan *ACS Publications*. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa metode pembentukan kokristal terbagi menjadi dua kategori utama: *solution-based method* (seperti *solvent evaporation*, *antisolvent crystallization*, *cooling crystallization*, *reaction cocrystallization*, dan *slurry method*) dan *solid-based method* (seperti *contact cocrystallization*, *solid-state/neat grinding*, *liquid-assisted grinding*, dan *melting cocrystallization*). *Solid-based method* dinilai lebih ramah lingkungan karena minim penggunaan pelarut, hemat energi, dan cocok untuk API sensitif terhadap pelarut.

Kata Kunci: *Kokristalisasi, Metode Pembentukan, Solution-Based, Solid-Based.*

A. Pendahuluan

Struktur kristal merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kelarutan dan stabilitas bahan aktif farmasi. Strategi rekayasa kristal berupa kokristal merupakan salah satu metode yang dapat menjadi solusi untuk memodifikasi sifat fisikokimia (Gracesella & Sopyan, 2014).

Kokristal adalah padatan kristalin yang terbentuk dari dua atau lebih molekul dengan melibatkan API dan *coformer* yang terikat melalui interaksi non-kovalen (Fahmi et al., 2024). Berdasarkan koformer yang digunakan, kokristal farmasi diklasifikasikan menjadi dua jenis yakni, kokristal yang tersusun dari Bahan Aktif Farmasi (BAF)-kandidat selain obat (koformer dari daftar GRAS yang disetujui FDA) dan *Drug-Drug Cocystal* (koformer berupa API) (Eesam et al., 2020).

Kokristal biasanya terbentuk dari dua molekul padat yang membentuk satu struktur/kisi kristal yang dihubungkan dengan interaksi non-kovalen seperti gaya Van der Waals dan ikatan hidrogen. Dengan adanya interaksi antara molekul yang kompatibel maka terjadi perubahan sifat fisikokimia. Kokristal berbeda dengan garam atau polimorf, karena kokristal tidak melibatkan perubahan struktur kimia BAF, tetapi hanya mengubah interaksi antar molekul dalam padatan (Mundhe, 2013; Triyana et al., 2021).

Ikatan hidrogen merupakan interaksi yang paling umum dalam pembentukan kokristal. Stabilitas kokristal sangat bergantung pada kekuatan interaksi ikatan. Pembentukan kokristal melibatkan sinton supramolekular yakni model untuk keseluruhan struktur kristal dan merupakan simbol dari kristal lengkap. *Supramolecular synthon* adalah pola interaksi berulang antara gugus fungsional yang terlibat dalam ikatan hidrogen (Rachmaniar et al., 2020; Shafira & Destiani, 2018). Terdapat dua jenis sinton supramolekular yakni:

Homosynthon yang merupakan jenis interaksi yang terbentuk antara dua gugus fungsi yang sama. Terjadi ketika dua atau lebih molekul obat yang sama berinteraksi satu sama lain. Contoh homosynthon dapat ditemukan dalam kokristal yang melibatkan dua molekul obat yang sama (Triyana et al., 2021).

Heterosynthon adalah interaksi yang terbentuk antara molekul yang berbeda. Terjadi ketika dua atau lebih obat yang berbeda berinteraksi satu sama lain, sering kali melalui ikatan hidrogen yang melibatkan donor dan akseptor yang berbeda. Salah satu contoh heterosynthon dapat dilihat dalam kokristal yang menggabungkan dua obat dengan mekanisme aksi yang berbeda (Triyana et al., 2021).

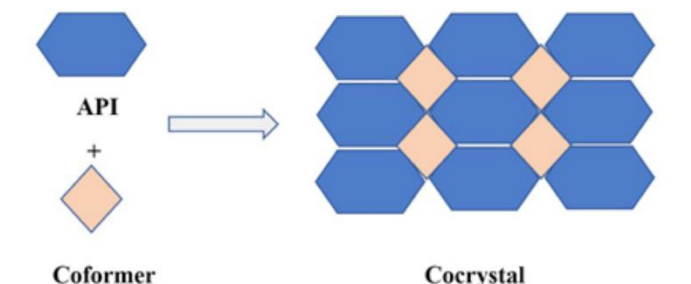
Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan di atas, dapat disimpulkan rumusan masalah terkait kajian ini adalah mengetahui metode-metode yang dapat diaplikasikan dalam pembentukan *cocystal*.

B. Metode

Metode yang digunakan adalah *review* artikel ilmiah yang telah dipublikasikan pada jurnal internasional. Tahapan yang dilakukan diawali dengan proses penetapan PICO, penentuan kriteria inklusi dan eksklusi, pencarian dan identifikasi artikel, penyaringan artikel, seleksi artikel, penentuan relevansi artikel dengan analisis *risk of bias*, analisis dan sintesis data serta pelaporan hingga diperoleh kesimpulan. Penelusuran artikel ilmiah dilakukan secara *online* pada beberapa *database* diantaranya *Sciencedirect*, *MDPI*, *Pubmed*, *Springer*, *Taylor & Francis*, *American Chemical Society Publications* dengan kata kunci spesifik tertentu.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Kokristal merupakan salah satu teknik dalam desain bentuk padatan obat dengan potensi merubah sifat fisik dari tanpa memengaruhi sifat farmakologi. Kokristal dilakukan dengan memodifikasi bentuk molekul (Mundhe, 2013).

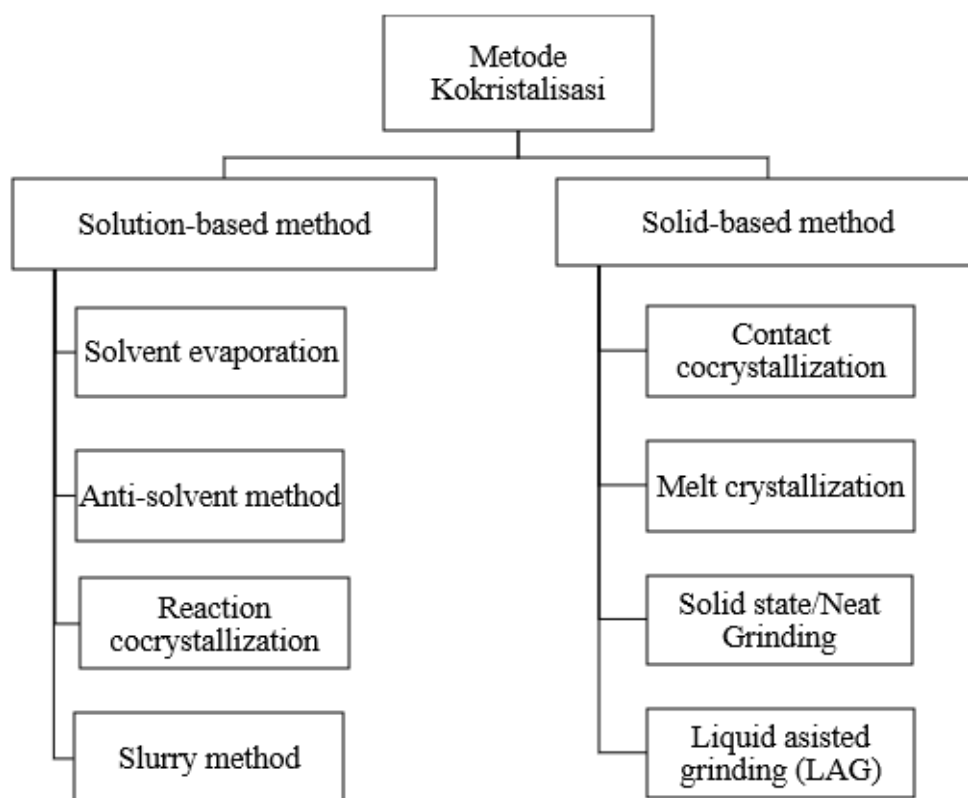


Gambar 1. Struktur Kokristal (Vemuri & Lankalapalli, 2019)

Kokristal dibentuk dari interaksi antarmolekul yang kristal melibatkan modifikasi susunan kristal dari bahan padat dengan mengubah interaksi antarmolekul melalui pertimbangan donor ikatan hidrogen dan akseptor bahan yang akan di kokristal kan dan bagaimana cara dapat berinteraksi. Ikatan hidrogen pada kokristal umumnya melibatkan ikatan seperti (NH --- O), (OH ---O), (-NH --- N,) dan (OH --- N) atau melibatkan -CH --- O, dan CH --- O = C (Permatasari et al., 2016).

Koformer dalam kokristal dapat berfungsi untuk menurunkan agregasi antar molekul kristal. Koformer dapat berupa molekul obat yang potensial atau eksipien dengan berat molekul rendah. Koformer yang ideal memiliki gugus fungsional donor atau akseptor ikatan hidrogen (seperti -OH, -COOH, -NH). Molekul pembentuk kristal atau koformer yang digunakan dalam kokristalisasi harus memenuhi syarat seperti tidak toksik dan inert secara farmakologi, memiliki kepolaran yang lebih baik, kompatibel secara kimia dengan zat aktif, mampu meningkatkan kelarutan dalam air, dapat mudah larut dalam air, berupa eksipien farmasi atau obat lain dan dapat berikatan non kovalen (Ferdiansyah et al., 2021; Rachmaniar et al., 2020; Raraswati & Sopyan, 2019).

Pemilihan metode sintesis yang tepat sangat penting untuk menjamin keberhasilan pembentukan struktur kristal baru serta mendukung peningkatan sifat fisikokimia. Teknik pembentukan dapat mempengaruhi efisiensi terbentuknya kokristal (Rachmaniar et al., 2020). Berdasarkan analisis hasil kajian pustaka, menunjukkan baik metode berbasis larutan maupun padatan dapat digunakan secara efektif dengan mempertimbangkan sifat fisikokimia dari senyawa yang akan dikombinasikan. Pembentukan kokristal dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Guo et al., 2021):



Gambar 2. Metode pembentukan kokristal (Guo et al., 2021)

Dalam metode berbasis larutan, penggunaan pelarut yang tinggi diperlukan untuk melarutkan komponen kokristal. Selain itu, pemilihan pelarut mempengaruhi hasil kokristalisasi, karena dapat mengubah interaksi antarmolekul antara API dan koformer. Sebaliknya, metode *solid-state* memungkinkan untuk menghilangkan penggunaan pelarut dalam sintesis kokristal, di mana tidak ada atau lebih sedikit pelarut yang dibutuhkan (Guo et al., 2021).

Metode berbasis larutan (*solution-based method*)

Dalam metode ini, terdapat tiga komponen yakni API, koformer dan pelarut. Adapun beberapa metode yang terklasifikasi sebagai metode berbasis larutan sebagai berikut:

Solvent evaporation

Metode solvent evaporation (SE) melibatkan pelarutan kedua API dalam pelarut yang sama hingga homogen dan mencapai kondisi kejenuhan, kemudian pelarut diuapkan secara perlahan. Adanya proses penguapan pelarut menghasilkan kondisi jenuh secara perlahan sehingga molekul saling menyesuaikan dan membentuk struktur stabil. Dalam pembentukannya, penggunaan pelarut semi-polar seperti etanol atau metanol memiliki peran penting dalam melarutkan kedua API secara homogen tanpa menimbulkan degradasi (Triyana et al., 2021).

Metode penguapan pelarut merupakan metode yang paling umum digunakan dalam pembentukan kokristal terutama untuk mensintesis kokristal tunggal berkualitas tinggi. Selain itu, teknik ini telah digunakan untuk mensintesis banyak kokristal secara efektif. Pemilihan pelarut mempengaruhi kokristalisasi. Pemilihan pelarut sangat penting karena harus mampu melarutkan kedua komponen dan sekaligus memfasilitasi pembentukan ikatan hidrogen antara gugus fungsional donor dan akseptor yang kompatibel. Jika proses kokristalisasi antara dua komponen tidak larut dengan tepat, maka dapat terjadi kegagalan pembentukan kokristal berupa pengendapan komponen kurang larut membentuk campuran padat. Kelemahan utama metode ini adalah kegagalannya untuk memenuhi sediaan skala besar dan membutuhkan pelarut dalam jumlah besar (Guo et al., 2021; Mundhe, 2013).

Antisolvent

Antisolvent crystallization dapat digunakan sebagai pengganti metode *cooling* atau *evaporation crystallization*. Selama proses kristalisasi, kelarutan kokristal akan berkurang dengan seiring adanya penambahan *antisolvent* untuk mencapai kejenuhan dan menghasilkan pengendapan kokristal. Oleh karena itu, pemilihan pelarut yang tepat sangat penting. Metode ini efektif untuk menghasilkan kokristal berkualitas tinggi, tetapi memerlukan volume pelarut yang besar (Guo et al., 2021).

Cooling crystallization

Pendinginan kristalisasi adalah metode yang banyak digunakan untuk memperoleh kristal dalam skala besar dan murni. Dalam metode ini, sifat-sifat kristal seperti distribusi ukuran, kemurnian, morfologi, dan polimorfisme bergantung pada perubahan massa dan panas. Metode ini jarang diterapkan dikarenakan prosesnya yang lambat dan memakan waktu dibandingkan dengan teknik lain (BIJAY KUMAR YADAV et al., 2019; Guo et al., 2021).

Reaction cocrystallization

Cocok digunakan untuk pembentukan kokristal dengan komponen kokristal yang memiliki kelarutan yang berbeda. Keunggulan metode ini adalah mampu membentuk kokristal tanpa kristalisasi komponen terpisah, dapat diterapkan pada pengembangan kokristal berkualitas tinggi dan memungkinkan produksi skala besar dengan biaya yang lebih rendah baik dari segi waktu dan bahan (Biscaia et al., 2021; Guo et al., 2021).

Slurry conversion

Metode *slurry* digunakan dengan mencampur zat aktif dengan koformer, kemudian ditambahkan pelarut yang tepat dalam suhu kamar sehingga didapat campuran seperti bubur. Campuran kemudian diuapkan hingga seluruh pelarut hilang dari campuran padat. Metode ini dianggap sebagai metode sintesis kokristal yang sederhana, namun membutuhkan pelarut dalam jumlah besar (Mundhe, 2013; Rachmaniar et al., 2020).

Metode berbasis padatan (Solid-Based Method)

Adapun metode berbasis padatan terbagi menjadi beberapa metode sebagai berikut: (Rachmaniar et al., 2020).

Contact cocrystallization

Interaksi antara API dan koformer dapat terjadi dengan spontan setelah pencampuran bahan baku. Kelembaban dan suhu yang tinggi serta ukuran partikel yang lebih kecil pada bahan baku dapat memfasilitasi pembentukan kokristal. Kontak permukaan antarpartikel antara padatan merupakan faktor kunci yang mempengaruhi pembentukan kokristal (Guo et al., 2021).

Melting cocrystallization

Dilakukan dengan melelehkan bahan aktif farmasi dan koformer secara bersamaan dan ketika meleleh secara sempurna, campuran didinginkan dan kokristal akan terbentuk. Pelelehan kristal adalah alternatif metode yang ramah lingkungan untuk mendapatkan kokristal farmasi. Teknik ini tidak cocok untuk obat termolabil.

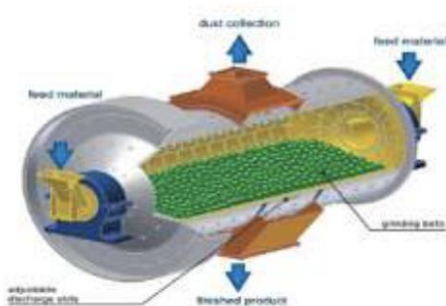
Solid-state grinding

Disebut juga dengan *dry grinding* atau *neat grinding*, terdiri dari pencampuran komponen kokristal dalam keadaan padat dan menggerusnya secara manual menggunakan mortal dan stamper atau secara mekanis menggunakan *ball mill* atau *vibratory mill*. Metode ini memiliki selektivitas dan kesederhanaan yang lebih baik.

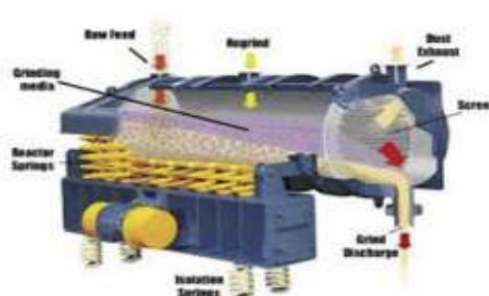
Adapun kelemahan dari metode ini berupa terjadinya transisi polimorfik selama proses berlangsung yang mengakibatkan efek samping yang berbahaya. Metode *neat grinding* dapat menjadi metode alternatif untuk BAF yang bersifat higroskopis atau sensitif terhadap pelarut karena pada pelaksanaannya tidak digunakan pelarut sedikit pun (penggilingan kering tanpa pelarut). Waktu penggilingan bervariasi sesuai dengan sifat bahan. Energi mekanik yang diberikan selama penggilingan memecah struktur kristal awal.



A) Mortar and pestle



B) Ball mill



C) Vibratory mill

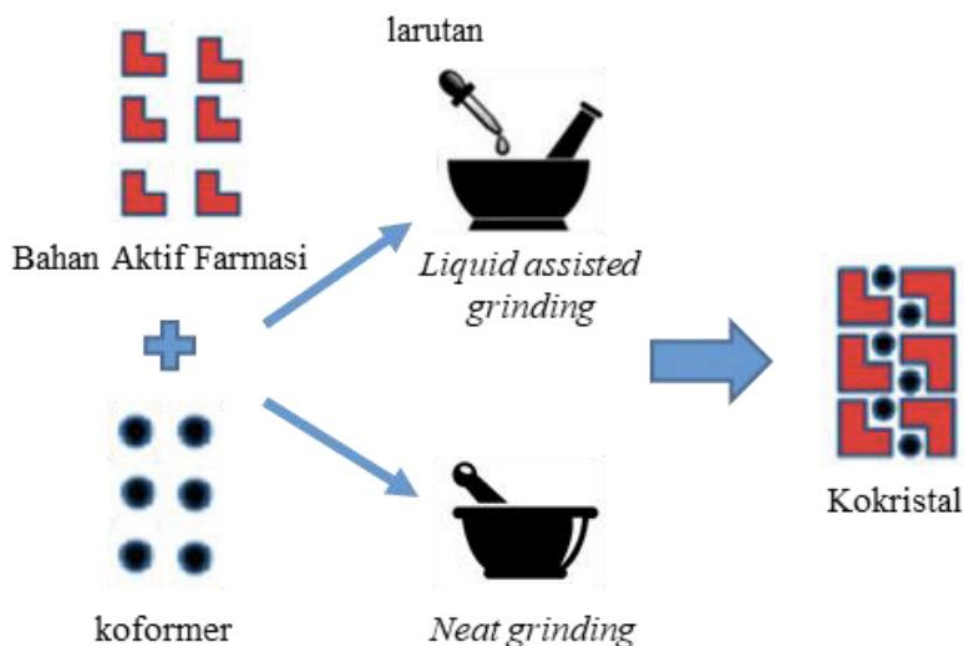
Gambar 3. Alat untuk metode penggilingan (Patil et al., 2019)

Liquid-assisted grinding atau Solvent drop grinding

Metode *liquid-assisted grinding* (LAG) merupakan perpaduan antara *solvent evaporation* dengan *solid state grinding*. Zat aktif dan koformer pembentuk kokristal dicampurkan ke dalam mortar kemudian ditetaskan sedikit pelarut lalu dilakukan penggerusan selama beberapa menit. Metode ini berguna untuk menghasilkan kokristal dengan rendemen dan kristalinitas yang tinggi. Pelarut yang digunakan pada metode ini bertindak sebagai katalis pada pembentukan kokristal (Guo et al., 2021; Rachmaniar et al., 2020). Teknik ini memanfaatkan energi mekanis untuk meningkatkan kontak antar partikel dan pelarut dalam jumlah kecil berperan untuk memfasilitasi interaksi.

Prosedur LAG melibatkan pencampuran dua zat aktif secara mekanik (digiling) dengan penambahan sedikit pelarut sebagai fasilitator interaksi kedua senyawa. Pelarut polar seperti etanol,

metanol, atau aseton sering dipilih karena kemampuannya membentuk jembatan interaksi antar molekul, sementara pelarut non-polar dapat menghambat pembentukan struktur kristal yang seragam. LAG dapat digunakan untuk pembentukan kokristal ketika salah satu atau kedua bahan memiliki kelarutan terbatas.



Gambar 4. Perbedaan metode Liquid assisted grinding dengan Neat grinding (Yenti et al., 2024).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan hasil penelitian bahwa *solution-based method* untuk pembentukan *cocrystal* diantaranya metode *solvent evaporation*, *antisolvent*, *cooling cocrystallization*, *reaction cocrystallization* dan *slurry*. Sedangkan *solid-based method* untuk pembentukan *cocrystal* terdiri dari metode *contact cocrystallization*, *solid state grinding/neat grinding*, *liquid assisted grinding* dan *melt crystallization*.

Ucapan Terimakasih

Saya ucapkan terima kasih banyak kepada ibu apt. Fitrianti Darusman, M.Si. selaku dosen pembimbing utama, kepada ibu apt. Hanifa Rahma, M.Si. selaku dosen pembimbing serta dan kepada seluruh pihak-pihak terkait yang telah membantu penyelesaian dan keberhasilan penyusunan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Andi Wilda Angraini, Muhammad Asri SR, & Widya Ariati. (2024). FORMULASI SEDIAAN SERUM DARI EKSTRAK ETANOL DAUN NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) SEBAGAI ANTIJERAWAT TERHADAP *Propionibacterium acnes*. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 7(2), 132–146. <https://doi.org/10.29313/jiff.v7i2.3033>
- Aptika Oktaviana Trisna Dewi. (2025). UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN PENETAPAN KADAR KAFEIN PADA SEDUHAN TEH HIJAU DENGAN VARIASI WAKTU SEDUH. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 8(1), 12–19. <https://doi.org/10.29313/jiff.v8i1.3962>

- BIJAY KUMAR YADAV, ATIF KHURSHEED, & RATTAN DEEP SINGH. (2019). Cocrystals: a Complete Review on Conventional and Novel Methods of Its Formation and Its Evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12, 68–74. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i7.33648>
- Biscaia, I. F. B., Oliveira, P. R., Gomes, S. N., & Bernardi, L. S. (2021). Obtaining cocrystals by reaction crystallization method: Pharmaceutical applications. *Pharmaceutics*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060898>
- Eesam, S., Bhandaru, J. S., Naliganti, C., Bobbala, R. K., & Akkinapally, R. R. (2020). Solubility enhancement of carvedilol using drug–drug cocrystallization with hydrochlorothiazide. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00083-5>
- Fahmi, M. T., Irawan, E. D., Wisudyaningsih, B., Barikah, K. Z., & Wicaksono, Y. (2024). KOKRISTALISASI KETOPROFEN-ASAM TARTRAT-NaCl UNTUK PENINGKATAN SIFAT KELARUTAN. *Jurnal Buana Farma*, 4(2), 88–96. <https://doi.org/10.36805/jbf.v4i2.1021>
- Ferdiansyah, R., Rachmaniar, R., Yuniar, I., & Ardiansyah, S. A. (2021). Review : The effect of cocrystal formation using carboxylic acid coformer with solvent evaporation and solvent drop grinding methods on review. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 12(1), 28–38.
- Gracesella, C., & Sopyan, I. (2014). Ko-Kristal Di Bidang Farmasi : Review Jurnal. *Crystal Growth and Design*, 14(5), 2542–2556.
- Guo, M., Sun, X., Chen, J., & Cai, T. (2021). Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030>
- Mundhe, A. V. (2013). Cocrystalization: an Alternative Approach for Solid Modification. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(4), 166–172. <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i4.555>
- Nur, S., Putra, P., Garna, H., & Rizki Akbar, M. (n.d.). *Hubungan Indeks Massa Tubuh, Kualitas Tidur, dan Tekanan Darah dengan Tingkat Stres Karyawan Pabrik PT Primastra Sandang Lestari Bandung Tahun 2022*. <https://journals.sangkuriangpublisher.com/pharmacomedic>
- Patil, S., Mhatre, K., Shiode, A., & Kadam, V. (2019). Pharmaceutical Co-Crystals: An Emerging Approach for Enhancement of Solubility and Bioavailability of a Drug. *American Journal of PharmTech Research*, 9(5), 1–21. <https://doi.org/10.46624/ajptr.2019.v9.i5.001>
- Permatasari, D., Ramadhani, S., & Sopyan, I. (2016). Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Ko-Kristal. *Farmaka*, 14(4), 98–115. <http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/10461/5073>
- Rachmaniar, R., Tristiyanti, D., & 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). <https://doi.org/10.58327/jstfi.v9i1.134>
- Raraswati, P., & Sopyan, I. (2019). Review: virtual screening dan kokristalisasi glibenklamid dalam meningkatkan sifat kelarutan dan laju disolusi. *Farmaka*, 17(2), 472–483.
- Shafira, & Destiani, D. P. (2018). Review Artikel : Kokristalisasi Metode Solvent Evaporation dan Drygrinding. *Farmaka*, 16(3), 262–273.
- Triyana, R., Nurhabibah, & Sopyan, I. (2021). Artikel Review : Kokristal, Kokristal Ibuprofen dengan Berbagai Koformer,. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 23–37.

- Vemuri, V. D., & Lankalapalli, S. (2019). Insight into concept and progress on pharmaceutical co-crystals: An overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53(4), s522–s538. <https://doi.org/10.5530/ijper.53.4s.147>
- Yenti, R., Zulhadjri, Efdi, M., & Zaini, E. (2024). *Review Pembuatan Kokristal Farmasi dengan Metode Mekanokimia*. 9(1), 1–23.