

Kajian Pembentukan *Nano-Cocrystal* Obat BCS Kelas II dan III

Dila Andriani^{*}, Fitrianti Darusman, Hanifa Rahma

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

dilaaandri@gmail.com, efrit.bien@gmail.com, hanifa.rahma@gmail.com

Abstract. Nano-cocrystal is an innovative strategy in drug development aimed at enhancing the solubility and bioavailability of active pharmaceutical ingredients, particularly for drugs classified under the Biopharmaceutics Classification System (BCS) classes II and III. BCS class II drugs have low solubility and high permeability, while class III drugs exhibit the opposite characteristics. The low bioavailability in these classes presents a challenge that can be addressed through nano-scale crystal formation using coformers. This study applies a literature review method from various international journals to evaluate the effectiveness of nano-cocrystal in improving the physicochemical properties of drugs. The findings indicate that this approach, through top-down or bottom-up methods, can produce small particle sizes, uniform distribution (low PDI), and high zeta potential, all of which support stability and dissolution. Therefore, nano-cocrystal holds promise as an effective solution for developing formulations of drugs with limited solubility and permeability.

Keywords: *Nano-cocrystal*, BCS, Solubility, Bioavailability

Abstrak. Nano-cocrystal merupakan strategi inovatif dalam pengembangan obat untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa aktif, khususnya pada obat-obatan yang tergolong dalam Biopharmaceutics Classification System (BCS) kelas II dan III. Obat BCS kelas II memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi, sedangkan kelas III sebaliknya. Rendahnya bioavailabilitas pada kedua kelas ini menjadi tantangan yang dapat diatasi melalui pembentukan kristal pada skala nano dengan bantuan koformer. Penelitian ini menggunakan metode literature review dari berbagai jurnal internasional untuk mengkaji efektivitas nano-cocrystal dalam meningkatkan sifat fisikokimia obat. Hasil kajian menunjukkan bahwa pendekatan ini, melalui metode top-down atau bottom-up, dapat menghasilkan partikel dengan ukuran kecil, distribusi yang seragam (PDI rendah), dan zeta potential tinggi yang mendukung stabilitas serta disolusi. Oleh karena itu, nano-cocrystal berpotensi menjadi solusi efektif dalam pengembangan formulasi obat dengan kelarutan dan permeabilitas terbatas.

Kata Kunci: Nano-cocrystal, BCS, Kelarutan, Bioavailabilitas

* dilaaandri@gmail.com

A. Pendahuluan

Salah satu pendekatan yang berkembang untuk mengatasi keterbatasan ini adalah pembentukan *nano-cocrystal*. *Nano-cocrystal* adalah struktur kristal nano yang dibentuk dari interaksi non-kovalen antara zat aktif farmasi (API) dengan koformer. Teknologi ini dapat meningkatkan kelarutan, kecepatan disolusi, dan stabilitas fisikokimia obat, sehingga menjadi solusi potensial bagi obat-obat dengan kelarutan rendah (kelas II) atau permeabilitas terbatas (kelas III).

Rendahnya bioavailabilitas obat dengan kelarutan rendah, terutama untuk obat yang termasuk dalam BCS Kelas II dan III, disebabkan oleh laju disolusi yang lambat. Pembentukan *nano-cocrystal* menjadi salah satu pendekatan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat-obat ini.

Koformer adalah senyawa non-obat yang digunakan bersama zat aktif farmasi (API) untuk membentuk *cocrystal* melalui interaksi non-kovalen, seperti ikatan hidrogen, gaya van der Waals. Dengan menggabungkan obat dengan koformer, nanopartikel yang lebih halus dapat dihasilkan, yang meningkatkan kelarutan dan mempercepat proses disolusi. Salah satu faktor utama adalah pemilihan koformer, yaitu senyawa pendukung yang membentuk interaksi molekuler stabil dengan molekul obat (Apriliyani et al., 2021).

Biopharmaceutics Classification System (BCS) dalam dunia farmasi digunakan untuk mengelompokkan obat berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya (Nadya Aulia Amanda & Hanifa Rahma, 2022). Obat-obatan dikelompokkan ke dalam empat kelas, di mana kelas II memiliki permeabilitas tinggi tetapi kelarutan rendah, sedangkan kelas III memiliki kelarutan tinggi namun permeabilitas rendah.

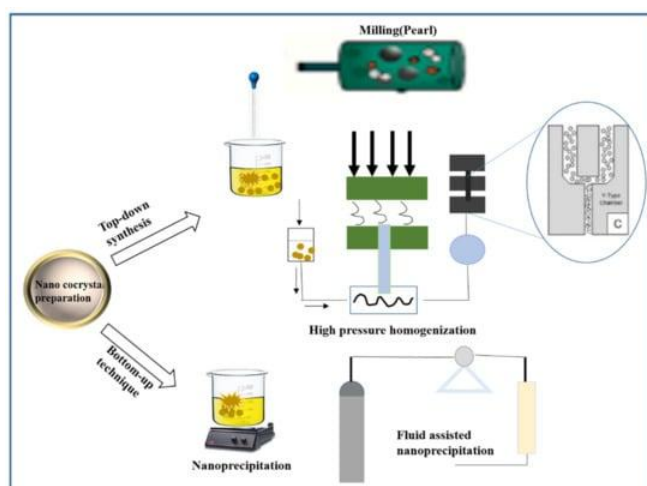
Berdasarkan uraian di atas maka didapatkan rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana kajian pembentukan *nano-cocrystal* pada obat-obat *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dan III untuk meningkatkan kelarutan dan permeabilitas yang berdampak pada bioavailabilitas.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan metode *studi literature review* terhadap artikel-artikel ilmiah yang telah dipublikasikan di jurnal internasional. Prosesnya dimulai dengan penyusunan kerangka PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*), diikuti dengan penetapan kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya dilakukan pencarian dan identifikasi artikel, penyaringan dan seleksi berdasarkan kelayakan. Setelah itu, dilakukan analisis dan sintesis data secara sistematis hingga diperoleh kesimpulan akhir (Silvia & Dewi, 2022). Penelusuran artikel dilakukan melalui berbagai basis data ilmiah seperti *ScienceDirect*, *MDPI*, *PubMed*, *Springer* dengan menggunakan kata kunci *Nano-Cocrystal AND BCS Kelas II AND BCS Kelas III AND Koformer*.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Nano-Cocrystal adalah pendekatan yang memiliki peluang terbaik untuk meningkatkan karakteristik fisik dan kimia API tanpa mengubah komposisi kimianya. *nano-cocrystal* adalah sistem multikomponen yang terdiri dari dua atau lebih zat aktif yang terikat dalam struktur kristalin pada skala nanometer.



Gambar 1. Skema pembentukan *nano-cocrystal* farmasi

Pembuatan *nano-cocrystal* dapat dilakukan melalui dua pendekatan utama, yaitu *top-down* dan *bottom-up*. Pada pendekatan *top-down*, *partikel cocrystal* yang telah terbentuk dikecilkan ukurannya hingga skala nano menggunakan metode mekanik. Salah satu metode yang umum digunakan adalah **milling** (seperti *pearl milling* atau *wet milling*), di mana partikel digerus menggunakan media penggiling dalam sistem pelarut hingga ukurannya menjadi nano. Selain itu, metode **high pressure homogenization (HPH)** juga sering diterapkan, yaitu dengan memaksa suspensi *cocrystal* melewati celah sempit di bawah tekanan tinggi. Gaya geser dan tumbukan dalam proses ini menyebabkan partikel pecah menjadi ukuran yang lebih kecil dan seragam. Keuntungan dari metode ini adalah dapat memberikan kontrol yang lebih baik terhadap ukuran dan bentuk nanokristal, serta membantu meningkatkan kelarutan dan efektivitas bahan aktif dalam tubuh.

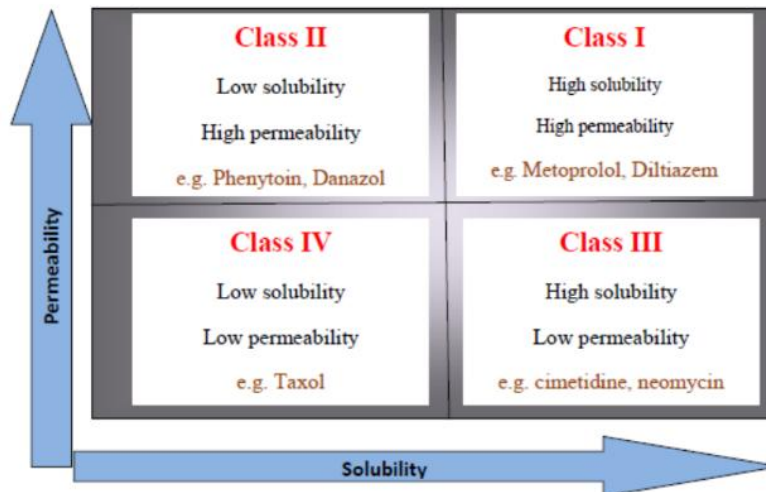
Sementara itu, pendekatan *bottom-up* dilakukan dengan membentuk kristal nano langsung dari larutan. Metode yang lazim digunakan adalah **nanoprecipitation**, di mana larutan yang mengandung zat aktif (API) dan koformer dicampurkan ke dalam antisolven (biasanya air) dengan pengadukan cepat, sehingga terjadi pengendapan partikel nano. Untuk meningkatkan kontrol terhadap ukuran partikel, metode ini dapat dimodifikasi menjadi **fluid-assisted nanoprecipitation**, yang melibatkan penggunaan tekanan fluida atau alat bantu khusus (Nur et al., n.d.). Kombinasi dari kedua pendekatan tersebut juga sering digunakan untuk meningkatkan efisiensi dan menghasilkan partikel *nano-cocrystal* dengan kualitas optimal, terutama dalam meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa aktif untuk memproses berbagai jenis bahan dan kemampuannya untuk diterapkan pada skala industri. Namun, metode *top-down* juga memiliki keterbatasan, seperti potensi degradasi bahan akibat panas dan tekanan mekanis selama proses berlangsung, serta kemungkinan kontaminasi dari peralatan yang digunakan.

Ukuran partikel *nano-cocrystal* menjadi faktor kunci dalam meningkatkan kelarutan dan disolusi obat. Dengan ukuran partikel yang lebih kecil, *nano cocrystals* memiliki luas permukaan yang lebih besar, memungkinkan interaksi yang lebih efisien dengan pelarut, yang pada gilirannya mempercepat disolusi dan meningkatkan kelarutan. Selain itu, ukuran partikel yang lebih kecil juga berperan dalam meningkatkan laju disolusi, yang berpengaruh terhadap bioavailabilitas obat. Dengan partikel yang lebih kecil, obat dapat lebih mudah berinteraksi dengan sistem pencernaan dan diserap ke dalam tubuh, meningkatkan efektivitasnya.

Indeks Polidispersitas (PDI) mencerminkan tingkat keseragaman ukuran partikel *nano-cocrystal*. Nilai PDI yang rendah menunjukkan ukuran partikel yang seragam, yang penting untuk

disolusi yang konsisten dan stabilitas formulasi. Partikel yang seragam ini juga membantu meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat.

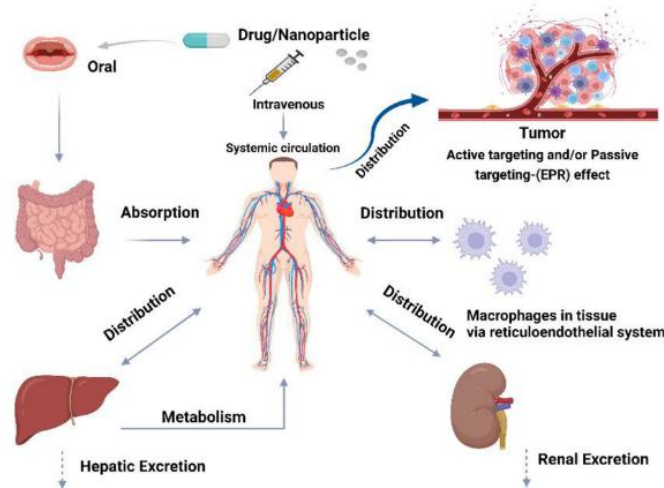
Zeta potential adalah ukuran muatan pada permukaan partikel *nano-cocrystal* yang menentukan stabilitas sistem. Nilai zeta potential yang tinggi, baik positif maupun negatif, mencegah partikel saling menempel (aglomerasi), sehingga menjaga stabilitas dan mendukung proses disolusi yang optimal



Gambar 2. Klasifikasi obat berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS)

Biopharmaceutics Classification System (BCS) merupakan sistem yang digunakan untuk mengelompokkan obat berdasarkan dua sifat biofarmasetika utama, yaitu kelarutan dan permeabilitas. Sistem ini terbagi menjadi empat kelas. **Kelas I** mencakup obat-obatan dengan kelarutan dan permeabilitas tinggi, seperti metoprolol dan diltiazem, yang umumnya memiliki bioavailabilitas oral baik dan tidak memerlukan formulasi khusus. **Kelas II** terdiri dari obat dengan kelarutan rendah tetapi permeabilitas tinggi, misalnya phenytoin dan danazol. Bioavailabilitas obat kelas ini sangat bergantung pada kelarutan, sehingga pendekatan seperti penggunaan *nano-cocrystal* banyak dikembangkan untuk meningkatkan performa obat secara oral.

Sementara itu, **kelas III** mencakup obat dengan kelarutan tinggi namun permeabilitas rendah, seperti cimetidine dan neomycin, sehingga fokus pengembangan difokuskan pada peningkatan penyerapan. **Kelas IV** merupakan kelas yang paling menantang karena memiliki kelarutan dan permeabilitas rendah, seperti pada paclitaxel, dan memerlukan formulasi lanjutan seperti nanopartikel, lipid-based system, atau kombinasi teknologi penghantaran lainnya. Melalui pendekatan ini, BCS berperan penting dalam penentuan strategi formulasi yang tepat untuk meningkatkan bioavailabilitas obat-obat ora.



Gambar 3. Proses ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion)

Perjalanan obat atau nanopartikel dalam tubuh manusia melalui empat proses utama biofarmasetika, yaitu Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME). Obat dapat diberikan melalui rute oral, yang kemudian diserap di saluran cerna, atau melalui rute intravena, yang langsung memasukkan obat ke dalam sirkulasi sistemik. Setelah mencapai sirkulasi sistemik, obat akan terdistribusi ke berbagai jaringan dan organ, termasuk hati, ginjal, dan jaringan target seperti tumor. Pada beberapa kasus, terutama terapi kanker, distribusi obat dapat diarahkan secara aktif atau pasif ke jaringan tumor melalui mekanisme *Enhanced Permeability and Retention* (EPR).

Distribusi obat juga dapat melibatkan sistem retikuloendotelial, terutama makrofag dalam jaringan, yang berperan menangkap partikel-partikel obat tertentu seperti nanopartikel. Selanjutnya, obat mengalami metabolisme, terutama di hati, dengan bantuan enzim sitokrom P450, untuk mengubah struktur kimianya menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan. Tahapan akhir dari proses ini adalah ekskresi, yaitu pengeluaran obat dan metabolitnya dari tubuh melalui ginjal (urine) atau melalui hati ke saluran empedu.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, *Nano-cocrystal* meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat BCS kelas II dan III tanpa mengubah struktur kimia, melalui pendekatan top-down atau bottom-up, serta mendukung efektivitas terapi oral dengan mempertimbangkan proses ADME.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih pada Ibu apt. Fitrianti Darusman, M.Si. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu apt. Hanifa Rahma, M.Si. selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan pengarahan dan saran selama penulisan artikel ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih seluruh pihak yang telah membantu selama proses penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- Apriliyani, B. K., Sani Ega Priani, & Aulia Fikri Hidayat. (2021). Rancangan Pengembangan Sediaan Nanospraygel in situ Mengandung Minyak Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume) untuk Pengobatan Kandidiasis Oral. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 64–72. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i1.187>
- Nadya Aulia Amanda, & Hanifa Rahma. (2022). Formulasi Basis Pastiles sebagai Model Penghantar Sediaan Antioksidan. *Jurnal Riset Farmasi*, 112–118. <https://doi.org/10.29313/jrf.v2i2.1334>
- 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>
- Silvia, B. M., & Dewi, M. L. (2022). Studi Literatur Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Basis terhadap Karakteristik Masker Gel Peel Off. *Jurnal Riset Farmasi*, 2(1), 31–40.
- Sajid, M., Kesharwani, P., Patel, D., & Jain, K. (2021). Nano-cocrystals: A novel drug delivery approach to overcome solubility and permeability issues. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 157, 105662. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105662>
- Kumar, S., Malviya, R., & Sharma, P. K. (2016). Recent trends in solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(2), 810–818.
- Wathoni, N., Motoyama, K., & Takayama, K. (2022). A review of coformer utilization in multicomponent crystal systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 616, 121540. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121540>
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (2015). The Biopharmaceutic Classification System: Classifying the drugs based on their solubility and permeability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(4), 270–282. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2003.07.001>
- Zhao, X. (2019). Nano-Cocrystal Engineering for Enhanced Drug Solubility and Bioavailability. *Current Pharmaceutical Design*, 25(22), 2567–2581.
- Karimi-Jafari, M., Padrela, L., Walker, G. M., & Croker, D. M. (2018). Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes. *Crystal Growth & Design*, 18(10), 6370–6387. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00933>
- Alhalaweh, A., Velaga, S. P., & Bergström, C. A. S. (2013). Pharmaceutical cocrystals: Towards tailored solid forms for enhanced solubility and dissolution. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(9), 1337–1349. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.805744>
- Javadzadeh, Y., & Ahmadi, A. (2013). Preparation, characterization and performance evaluation of naproxen–caffeine cocrystals. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(4), 900–906. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.720229>
- Mosquera-Giraldo, L. I., & Taylor, L. S. (2015). Dissolution performance of crystalline and amorphous drug–coformer systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(1), 50–59. <https://doi.org/10.1002/jps.24232>

- Zhang, T., Li, M., Wang, J., & Sun, C. C. (2022). Enhanced oral bioavailability of ketoconazole by nano cocrystal formation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 174, 106145. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106145>
- Kadam, V. D., Gholve, S. B., More, M. N., & Barhate, S. D. (2018). Recent advances in pharmaceutical cocrystals: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(1), 17–25. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9\(1\).17-25](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9(1).17-25)
- Kumavat, M., Kumar, L., & Pathak, K. (2020). Pharmaceutical nano-cocrystals: a novel approach to delivery of poorly soluble drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 26(25), 3064–3075. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200316141553>
- Zhang, L., & Wang, Y. (2017). Top-down and bottom-up approaches for the synthesis of nanomaterials. *Journal of Nanomaterials*, 2017, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2017/1342980>
- Guerain, M., Patil, K. R., & Roussel, M. (2020). Influence of Temperature, pH, and Solvent Type on the Formation of Nano-Cocrystals to Enhance Solubility. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(8), 1345–1353. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1806499>
- Kumar, S., Malviya, R., & Sharma, P. K. (2016). Recent Trends in Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(2), 810–818. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(2), 810–818.
- Bhardwaj, S. S. (2017). Co-crystals: A Novel Strategy for Solubility and Bioavailability Enhancement. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1), 262–271. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.070>
- Sajid, M., Kesharwani, P., Patel, D., & Jain, K. (2021). Nano-cocrystals: A novel drug delivery approach to overcome solubility and permeability issues. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 157, 105662. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105662>
- Papich, M. G. (2015). The Biopharmaceutical Classification System (BCS) and its role in predicting formulation effects on oral drug absorption. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 31(3), 584–599. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2015.06.006>
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413–420. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
- Kumavat, M., Kumar, L., & Pathak, K. (2020). Pharmaceutical nano-cocrystals: A novel approach to delivery of poorly soluble drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 26(25), 3064–3075. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200316141553>
- Zhang, H., Zhang, H., & Zhang, Z. (2013). Design and evaluation of lipid-based drug delivery systems for poorly water-soluble drugs. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 7, 387–404. <https://doi.org/10.1007/s11705-013-1343-7>
- Fang, J., Nakamura, H., & Maeda, H. (2022). The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 179, 113961. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113961>
- Tiwari, G., Tiwari, R., Sriwastawa, B., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P., & Bannerjee, S. K. (2021). Nanoparticles for drug delivery and targeting. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 11(1), 1–8. https://doi.org/10.4103/jphi.JPHI_54_20
- Fang, J., Nakamura, H., & Maeda, H. (2022). The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels

for drug delivery, factors involved, and limitations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 179, 113961. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113961>

Gagliardi, A., Giuliano, E., Bulotta, S., Awasthi, V., & Cosco, D. (2021). Biodegradable polymeric nanoparticles for drug delivery to solid tumors. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 601626. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.601626>

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2015). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.11.001>