

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: PEMBENTUKAN KOKRISTAL DENGAN KOFORMER ASAM KARBOKSILAT METODE SOLVENT DROP GRINDING DAN SLURRY TERHADAP KELARUTAN ZAT AKTIF

Nikita Aprilia Yuniardi¹, Afriyani¹, Ervina Damayanti¹, Muhammad Iqbal¹

¹Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

*Korespondensi: nikitapriyaiyuniardi26@gmail.com

Diterima: 09 Desember 2024

Disetujui: 24 Desember 2024

Dipublikasikan: 25 Desember 2024

ABSTRAK. Kelarutan merupakan faktor penting yang memengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapi obat. Namun, sekitar 40% kandidat obat memiliki kelarutan rendah dalam air, yang menghambat penyerapan dalam tubuh. Salah satu solusi yang diterapkan dalam penelitian ini adalah teknik kokristalisasi dengan metode *Solvent Drop Grinding* dan *Slurry*, menggunakan koformer asam karboksilat untuk meningkatkan kelarutan zat aktif. Dalam studi ini, zat aktif seperti Promethazine, Sildenafil, Acyclovir, Simvastatin, dan Imidazopyridazine dimodifikasi melalui *Solvent Drop Grinding*, sementara Berberine, Carbamazepine, Ketoprofen, dan Theophylline menggunakan teknik *Slurry*. Hasil menunjukkan bahwa metode kokristalisasi ini efektif meningkatkan kelarutan zat aktif. Peningkatan tersebut terjadi akibat terbentuknya ikatan hidrogen antara zat aktif dan koformer, serta adanya fase kristal baru yang menandakan keberhasilan pembentukan kokristal. Penelitian ini mendukung potensi teknik kokristalisasi dengan metode *Solvent Drop Grinding* dan *Slurry* dalam meningkatkan kelarutan zat aktif yang rendah. Dengan demikian, teknik ini berpotensi digunakan dalam formulasi obat untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa yang memiliki keterbatasan kelarutan dalam air.

Kata kunci: Kelarutan, kokristal, solvent drop grinding, slurry, koformer asam karboksilat

ABSTRACT. Solubility is a crucial factor influencing drug bioavailability and therapeutic efficacy. However, approximately 40% of drug candidates exhibit low aqueous solubility, which limits their absorption in the body. This study applies cocrystallization techniques using *Solvent Drop Grinding* and *slurry* methods with carboxylic acid coformers to enhance the solubility of poorly soluble active pharmaceutical ingredients. In this study, active compounds such as Promethazine, Sildenafil, Acyclovir, Simvastatin, and Imidazopyridazine were modified through *Solvent Drop Grinding*, while Berberine, Carbamazepine, Ketoprofen, and Theophylline were modified using the *slurry* technique. Results indicate that these cocrystallization methods effectively improve the solubility of active ingredients. This enhancement is attributed to the formation of hydrogen bonds between the active compound and the coformer, along with the appearance of a new crystalline phase, indicating successful cocrystal formation. This research supports the potential of cocrystallization techniques using *Solvent Drop Grinding* and *slurry* methods to improve the solubility of low-solubility active ingredients. Consequently, these techniques hold promise for use in drug formulation to increase the bioavailability of compounds with limited aqueous solubility.

Keywords: Solubility cocrystallization, solvent drop grinding, slurry, carboxylic acid coformer

PENDAHULUAN

Pemberian obat secara oral merupakan metode yang paling umum diberikan karena mudah dan praktis untuk diterima oleh pasien, terutama untuk pengobatan jangka panjang (Dewi et al., 2021). Namun, tantangan utama dalam formulasi oral adalah bioavailabilitas yang sering terhambat oleh kelarutan yang rendah. Kelarutan

adalah faktor fisikokimia penting yang memengaruhi penyerapan obat dan efektivitas terapi. Sekitar 40% obat memiliki kelarutan rendah dalam air, sehingga menyulitkan penyerapan saat diberikan secara oral (Ferdiansyah et al., 2021).

Kendala utama dalam pengembangan obat baru adalah rendahnya kelarutan dan

bioavailabilitas zat aktif (Sagala, 2019). Bioavailabilitas menentukan persentase dan kecepatan zat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh setelah pemberian obat, yang diukur melalui kadar dalam darah atau ekskresi urin. Dalam sediaan oral, bioavailabilitas dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam air, laju disolusi, permeabilitas, dan metabolisme jalur pertama (*First Pass Metabolism*). Selain itu, sediaan oral dengan kelarutan rendah cenderung memiliki laju disolusi yang lambat, yang memperlambat pelepasan zat aktif, dan mengurangi laju absorpsi serta bioavailabilitas. Obat oral dengan disolusi yang lambat sering memerlukan dosis lebih tinggi untuk mencapai konsentrasi terapeutik yang optimal (Sopyan & Ghozali, 2019).

Tantangan dalam pengembangan obat baru adalah meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif yang rendah. Banyak penelitian yang telah dilakukan dalam upaya meningkatkan kelarutan dari zat aktif, salah satu yang menarik dan sederhana yang baru-baru ini dikembangkan dalam bidang farmasi adalah pembentukan kokristal (Najih et al., 2023). Kokristal adalah molekul multikomponen yang terdiri dari zat aktif dan koformer yang saling berinteraksi melalui interaksi nonkovalen (Jessica et al., 2022). Proses pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain. Kokristal dibuat untuk memperbaiki sifat kelarutan, laju disolusi suatu obat tanpa merubah efek farmakologi dari bahan aktif obat itu sendiri (Najih et al., 2023).

Kokristal menarik banyak perhatian karena keunggulannya yang ramah lingkungan dan kemampuannya untuk memodifikasi sifat fisikokimia zat aktif, seperti meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas hingga beberapa kali lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa murni, serta meningkatkan laju disolusi dan stabilitas. Kokristal juga dapat memperbaiki sifat penting lainnya dari zat aktif, seperti laju alir, kompresibilitas, dan higroskopisitas.

Secara umum dalam pembentukan kokristal terdapat beberapa metode seperti penggilingan (*Grinding*) dan *Slurry*. Metode *Solvent Drop Grinding* dilakukan dengan cara

mencampurkan secara bersamaan antara zat aktif dan koformernya yang ekuivalen dengan sejumlah kecil pelarut selama proses penggilingan. Metode *Solvent Drop Grinding* dipilih karena metode ini hemat biaya dan hanya memerlukan beberapa tetes pelarut (Thayyil et al., 2020).

Pada metode kokristalisasi *Slurry*, pelarut ditambahkan ke bahan aktif farmasi (BAF) bersama koformer yang sesuai. Pemilihan pelarut didasarkan pada kelarutan BAF dan koformer di dalamnya, kemudian dilakukan proses pengadukan untuk memfasilitasi pembentukan kokristal. Setelah itu, pelarut diuapkan pada suhu kamar guna mendapatkan kokristal, yang selanjutnya dapat dianalisis menggunakan *X-Ray Diffraction* (Thayyil et al., 2020). Metode ini dapat diperkirakan menghasilkan kokristal yang stabil secara termodinamika dan menghasilkan produk dengan kemurnian yang tinggi (Haskins & Zaworotko, 2021).

Agen utama dalam pembentukan kokristal yaitu zat aktif dan koformer. Koformer adalah senyawa yang ditambahkan dalam proses pembentukan kokristal dengan tujuan meningkatkan sifat fisikokimia zat aktif, seperti kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas (Dewi et al., 2021). Dalam formulasi kokristal, koformer berinteraksi dengan bahan aktif farmasi melalui ikatan nonkovalen, seperti ikatan hidrogen atau gaya *Van Der Waals*, tanpa mengubah struktur kimia zat aktif itu sendiri. Pemilihan koformer dilakukan dengan mempertimbangkan kompatibilitas molekulnya dengan zat aktif, sehingga mampu membentuk jaringan kristal yang stabil. Koformer yang umum digunakan mencakup senyawa yang memiliki gugus fungsional tertentu, seperti asam karboksilat, yang dapat mendukung pembentukan ikatan antar molekul dan meningkatkan efisiensi terapeutik sediaan farmasi (Kuminek et al., 2016).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji pengaruh pembentukan kokristal menggunakan koformer asam karboksilat dengan metode *Solvent Drop Grinding* dan *Slurry* dalam meningkatkan kelarutan zat aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air.

METODE

Systematic Literature Review (SLR) merupakan metodologi yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu metode yang dirancang untuk memperoleh hasil terbaik melalui tinjauan literatur secara sistematis (Fauzan et al., 2024). Setelah dilakukan pembacaan literatur dilanjutkan analisis data yang didapatkan, dan berdasarkan hasil analisis tersebut diambil kesimpulan yang menggambarkan kondisi secara akurat, jelas, dan relevan (Andriani, 2022).

Penelitian ini dilakukan dengan metode pendekatan sistematis dalam bentuk tinjauan literatur review yang terstruktur. *Systematic Literature Review* (SLR) adalah metode untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan menginterpretasi seluruh penelitian yang relevan dengan rumusan masalah atau topik yang diteliti (Fauzan et al., 2024). Data yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan melalui *Google Scholar*, *website* tersebut menjadi layanan yang memungkinkan pengguna melakukan pencarian artikel ilmiah atau jurnal berupa teks berbagai format publikasi, salah satunya berupa PDF (*Portable Document Format*) yang memiliki tujuan agar pengguna lebih mudah dalam membaca dan mendapatkan ide atau gagasan untuk membuat karya ilmiah yang berkualitas (Rafika et al., 2017).

Objek dalam penelitian ini ialah pembentukan kokristal dengan metode *Solvent Drop Grinding* dan *Slurry* menggunakan koformer asam karboksilat terhadap kelarutan zat

aktif. Identifikasi melibatkan penggunaan kata kunci yang bertujuan untuk mempermudah dalam pencarian objek yang dituju.

Tabel 1. *Keywords* yang digunakan

Database	Keywords
Google Scholar	“Cocrystal formation using Solvent Drop Grinding and slurry methods with carboxylic acid cofomers to enhance the solubility of the active ingredient” or “Carboxylic Acid as Coformer”

Tahap selanjutnya dilakukan screening dokumen yang ditemukan, dokumen yang digunakan adalah dokumen dalam bentuk PDF, dokumen dalam waktu terbit 10 tahun terakhir, dokumen berupa *research article*, dan dokumen yang dapat diakses secara gratis.

HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran yang dilakukan melalui *Google Scholar*, didapatkan sebanyak 11 *research article* yang dapat dilanjutkan kedalam proses akhir *review*. Tabel 2 di bawah menyajikan data dari 11 artikel yang sudah dilakukan *review*, hasil ini dimaksudkan untuk memberikan gambaran mengenai pembentukan kokristal dengan metode *Solvent Drop Grinding* dan *Slurry* menggunakan koformer asam karboksilat terhadap kelarutan zat aktif.

Tabel 2. Pembentukan Kokristal Metode *Solvent Drop Grinding* dan *Slurry*

Zat Aktif	Koformer	Metode	Peningkatan Kelarutan	Referensi
Promethazine	Asam suksinat	<i>Solvent Drop Grinding</i>	2,1 kali	(Borodi et al., 2019)
Sildenafil	Asam Fumarat	<i>Solvent Drop Grinding</i>	5 kali	(Sawatdee et al., 2021)
Asiklovir	Asam Fumarat	<i>Solvent Drop Grinding</i>	~5,4 kali	(Sarkar & Rohani, 2015)
Simvastatin	Asam Sitrat	<i>Solvent Drop Grinding</i>	1,4 kali	(Khan et al., 2019)
Imidazopyridazine	Asam Suksinat	<i>Solvent Drop Grinding</i>	1,6 kali	(Noonan et al., 2020)
Berberine	Asam Fumarat	<i>Slurry</i>	~9,5 kali	(Yang et al., 2020)
Carbamazepine	Asam Suksinat	<i>Slurry</i>	4,5 kali	(Ullah et al., 2016)
Ketoprofen	Asam suksinat	<i>Slurry</i>	1,2 kali	(Imanto et al., 2024)
Theophylline	Asam Glutarat	<i>Slurry</i>	1,4 kali	(Koranne et al., 2019)
Theophylline	Asam salisilat	<i>Slurry</i>	~2,4 kali	(Zhang et al., 2015)
Piperine	Asam Suksinat	<i>Slurry</i>	~3,9 kali	(Zaini et al., 2020)

PEMBAHASAN

Pembentukan kokristal merupakan salah satu pendekatan yang efektif dalam meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif yang memiliki kelarutan rendah. Metode utama yang banyak digunakan dalam pembentukan kokristal adalah *Solvent Drop Grinding* dan *Solvent Evaporation*, yang selanjutnya dikembangkan menjadi metode-metode lain seperti *Slurry*, teknik reaksi kristalisasi, dan teknik pendinginan (Ferdiansyah et al., 2021).

Solvent Drop Grinding merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam pembentukan kokristal, dalam pembentukannya metode ini dipengaruhi oleh energi mekanik dari penggilingan. Energi mekanik dari penggilingan memecah partikel zat aktif dan koformer sehingga meningkatkan mobilitas molekul hingga terjadinya struktur kokristal yang stabil (Buddhadev & Garala, 2021). Selain akibat dari adanya energi mekanik, pembentukan kokristal metode ini juga dipengaruhi oleh penambahan sedikit pelarut yang sesuai, pelarut akan berfungsi sebagai katalisator sehingga meningkatkan interaksi antara zat aktif dengan koformer dan mempercepat pembentukan multikomponen kokristal (Jessica et al., 2022).

Peningkatan kelarutan dalam kokristal juga dapat dicapai melalui pemilihan koformer yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan zat aktif, karena ikatan hidrogen memiliki peranan penting dalam proses pembentukan kokristal. Semakin banyak jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk, maka kelarutan zat aktif juga akan meningkat. Pembentukan fase kristal baru dapat diperkirakan menjadi indikasi peningkatan kelarutan zat aktif (Ferdiansyah et al., 2021). Koformer asam karboksilat dipilih berdasarkan daftar GRAS (*Generally Recognized As Safe*) dikarenakan kemampuannya sebagai donor dan akseptor ikatan hidrogen, yang memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen dengan zat aktif (Haneef et al., 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Borodi et al., (2019), pembentukan kokristal prometazin dengan metode *Solvent Drop Grinding* menggunakan koformer asam suksinat membentuk arsitektur supramolekular yang

didorong oleh interaksi ikatan hidrogen N—H---Cl dan O—H---Cl. *Packing Index* kokristal menunjukkan kecenderungan sedikit lebih tinggi dengan menurunnya jumlah atom C pada asam. Spektra *Infrared* dari kokristal menunjukkan pergeseran frekuensi peregangan N—H⁺ dan frekuensi karbonil. Analisis kurva kelarutan menunjukkan bahwa kokristal Prometazin-Asam suksinat memiliki kelarutan 2,1 kali dibanding prometazin murni.

Pembentukan sildenafil dengan koformer asam fumarat menggunakan metode *Solvent Drop Grinding* mampu meningkatkan kelarutan 5 kali dibandingkan sildenafil murni, hal ini disebabkan karena asam fumarat yang memiliki berat molekul rendah, terdiri dari dua donor ikatan hidrogen dan empat akseptor ikatan hidrogen, sehingga memiliki posisi paling banyak untuk ikatan hidrogen dengan molekul air. Ketika dilakukan pengkarakterisasian, kokristal sildenafil-asam fumarat mengalami pergeseran frekuensi pada hasil spektrofotometri *infrared* dan juga menunjukkan pola yang tajam mengonfirmasi bahwa terbentuknya kokristal (Sawatdee et al., 2021).

Pembentukan kokristal Asiklovir-Asam fumarat menghasilkan laju peningkatan kelarutan dibandingkan dengan asiklovir murni, hal ini dapat disebabkan oleh retensi molekul air dalam kokristal asiklovir-asam fumarat terletak dalam kisi kristal melalui ikatan hidrogen O---H---O yang kuat (Sarkar & Rohani, 2015).

Kokristal Simvastatin-Asam sitrat mengalami peningkatan kelarutan sebesar 1,4 kali hal ini dapat disebabkan oleh adanya ikatan hidrogen antara asam suksinat dengan simvastatin, hal ini didukung dengan hasil karakterisasi spektrofotometri yang menunjukkan adanya pergeseran frekuensi akibat interaksi antara molekul-molekul fase kristal yang diformulasikan, selain itu berdasarkan analisis *Differential Scanning Calorimetry* terlihat puncak endotermik dan eksotermik yang terbentuk (Khan et al., 2019).

Penggunaan spektrofotometri infrared berfungsi sebagai salah satu teknik pengkarakterisasian pembentukan kokristal, Imidazopyridazine-Asam suksinat dilaporkan

bahwa kelarutan dari kokristal lebih besar dibandingkan imidazopyridazine murni, hal ini dapat ditentukan secara cepat berdasarkan hasil spektrum FTIR dan pergeseran pada gugus C=O. Gugus asam karboksilat dari koformer asam suksinat digunakan sebagai indikator, dalam kokristal ini diperkirakan selain adanya pergeseran dari gugus C=O terdapat juga pelebaran pita yang disebabkan oleh perpindahan proton antara keadaan terikat dan tertransfer dari O—H---N (Noonan et al., 2020).

Pembentukan kokristal berberine-asam fumarat pertama kali dilakukan dalam penelitian (Yang et al., 2020) dimana berberine memiliki kelarutan yang rendah, namun setelah dilakukan modifikasi pembentukan kokristal kelarutan meningkat secara signifikan, hal ini dapat disebabkan oleh satu molekul yang terikat pada asam fumarat terikat pada dua molekul berberine melalui ikatan hidrogen O---H---Cl.

Kokristal carbamazepine-asam suksinat memiliki kelarutan lebih tinggi dibandingkan carbamazepine murni hal ini disebabkan oleh pembentukan ikatan hidrogen antara carbamazepine dan asam suksinat hal ini ditandai dengan adanya pergeseran gugus dari hasil spektrum FTIR serta hal ini juga dapat bertanggung jawab dalam menstabilkan kokristal (Ullah et al., 2016).

Selain menggunakan metode *Solvent Drop Grinding*, keterbaruan dalam metode pembentukan kokristal berkembang begitu pesat dan yang saat ini banyak digunakan salah satunya adalah metode *Slurry*. Metode ini didasarkan pada penambahan pelarut ke dalam zat aktif dan koformer yang sesuai hingga didapatkan hasil seperti bubuk (Thayyil et al., 2020). Teknik *slurry* memiliki keuntungan dengan menghasilkan kokristal yang stabil secara termodinamika serta kemurnian produk kokristal yang tinggi (Haskins & Zaworotko, 2021). Pembentukan kokristal dalam teknik *Slurry* melibatkan suspensi yang terdiri dari komponen dan pelarutan parsial dalam pelarut, di mana terdapat proses nukleasi dan pertumbuhan kokristal (Rodrigues et al., 2018). Peningkatan kelarutan yang terjadi dalam metode ini juga dipengaruhi oleh adanya ikatan hidrogen, seperti pembentukan ketoprofen-asam suksinat

yang dimodifikasi dalam bentuk kokristal dengan metode *slurry* dapat meningkatkan kelarutan dari ketoprofen. Penambahan koformer asam suksinat dapat mempengaruhi profil fisikokimia ketoprofen, seperti pembentukan gugus OH yang terdeteksi pada uji FTIR (Imanto et al., 2024).

Pembentukan theophyllin-asam glutarat menghasilkan peningkatan kelarutan sebesar 1,2 kali hal ini menunjukkan peningkatan yang rendah jika dibandingkan dengan kokristal theophyllin-asam salisilat yang mengalami kenaikan kelarutan sebesar ~2,2 kali. Hal ini dapat terjadi dikarenakan ikatan hidrogen antara zat aktif dengan koformer yang rendah, asam salisilat memiliki gugus fenol dan gugus karboksil yang dapat berinteraksi lebih kuat dengan theophyllin sedangkan asam glutarat hanya memiliki dua gugus fungsi karboksil, yang mungkin tidak membentuk ikatan sekuat asam salisilat dengan teofilin (Zhang et al., 2015).

Penelitian mengenai peningkatan kelarutan piperine dengan koformer asam suksinat yang dilakukan oleh (Zaini et al., 2020) menunjukkan peningkatan sebesar 3,9 kali pada modifikasi kokristal piperine, hal ini dapat diperkirakan terjadi karena adanya perubahan sifat termodinamika dari fase padat (titik leleh). Titik leleh berhubungan dengan energi kisi kristal, titik leleh yang rendah menunjukkan energi kisi yang lebih lemah pada fase kristal, yang memberikan kelarutan lebih tinggi. Selain berdasarkan titik lelehnya, peningkatan kelarutan juga dipengaruhi oleh struktur saluran (Furuta et al., 2015). Mekanisme dari peningkatan kelarutan yang disebabkan oleh pembentukan struktur saluran sebagai berikut: molekul koformer yang lebih mudah larut terlarut dari kokristal, meninggalkan struktur saluran kosong dalam kristal. Ketika interaksi antar molekul yang kuat antara bahan aktif farmasi dan koformer menghilang, stabilitas kokristal menjadi lebih rendah. Dengan demikian, struktur bahan aktif farmasi yang tersisa hanya memiliki interaksi antar molekul yang lebih lemah akan mudah terpecah. Hal ini menyebabkan molekul bahan aktif farmasi larut dan meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi tersebut (Putra et al., 2016). Dalam penelitian ini, interaksi antar molekul yang kuat adalah ikatan

hidrogen antara piperin dan asam suksinat dalam kokristal, koformer asam suksinat membentuk struktur saluran.

Semua zat aktif yang terdapat dalam tabel 2 menunjukkan adanya peningkatan kelarutan setelah dilakukan modifikasi menggunakan metode kokristal *Solvent Drop Grinding* dan *Slurry*. Peningkatan kelarutan dari zat aktif diperkirakan karena pemilihan koformer golongan asam karboksilat, dimana asam karboksilat memiliki peranan dalam terjadinya pembentukan ikatan hidrogen dengan zat aktif (Ferdiansyah et al., 2021). Sebagian besar analisis yang dilakukan dalam pembuatan kokristal pada tabel 2 didapatkan hasil bahwa terbentuknya ikatan hidrogen merupakan kombinasi antara donor dan akseptor hidrogen dari zat aktif dan koformer serta terbentuknya jaringan supramolekul yang stabil dengan zat aktif yang pada akhirnya akan meningkatkan kelarutan zat aktif (Haskins & Zaworotko, 2021).

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pembentukan kokristal menggunakan koformer asam karboksilat melalui metode *Solvent Drop Grinding* dan *Slurry* dapat secara signifikan meningkatkan kelarutan zat aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Peningkatan kelarutan ini dihasilkan dari terbentuknya ikatan hidrogen antara zat aktif dan koformer, serta terbentuknya fase kristal baru yang menandakan keberhasilan pembentukan kokristal.

Zat aktif seperti Promethazine, Sildenafil, Acyclovir, Simvastatin, dan Imidazopyridazine yang dimodifikasi dengan teknik *Solvent Drop Grinding*, serta Berberine, Carbamazepine, Ketoprofen, dan Theophylline yang dimodifikasi dengan teknik *Slurry*, menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan kelarutan. Hasil penelitian ini mendukung potensi teknik kokristalisasi sebagai strategi efektif dalam formulasi obat, khususnya untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa dengan kelarutan rendah. Dengan demikian, penerapan teknik ini diharapkan dapat memberikan kontribusi positif dalam pengembangan terapi yang lebih efektif untuk berbagai penyakit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi dalam penelitian ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada dosen pembimbing dan civitas akademik yang telah memberikan bimbingan, masukan, serta fasilitas yang memungkinkan penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Penghargaan juga diberikan kepada keluarga dan rekan-rekan yang telah memberikan motivasi dan dukungan selama proses penelitian. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi.

REFERENSI

- Andriani, W. (2022). Penggunaan Metode Sistematis Literatur Review dalam Penelitian Ilmu Sosiologi. *Jurnal PTK Dan Pendidikan*, 7(2). <https://doi.org/10.18592/ptk.v7i2.5632>
- Borodi, G., Turza, A., Onija, O., & Bende, A. (2019). Succinic, fumaric, adipic and oxalic acid cocrystals of promethazine hydrochloride. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 75, 107–119. <https://doi.org/10.1107/S2053229618017904>
- Buddhadev, S. S., & Garala, K. C. (2021). *Pharmaceutical Cocrystals—A Review*. 14. <https://doi.org/10.3390/proceedings2020062014>
- Fauzan, M. G., Rahmat, A., & Carsiwan, C. (2024). Pembelajaran media audio visual dalam Pendidikan Jasmani: Systematic literatur review. *Bravo's: Jurnal Program Studi Pendidikan Jasmani Dan Kesehatan*, 12(2), 148–158. <https://doi.org/10.32682/bravos.v12i2/27>
- Ferdiansyah, R., Ardiansyah, S. A., & Rachmaniar, R. (2021). Review : The Effect Of Cocrystal Formation Using Carboxylic Acid Coformer With Solvent Evaporation And Solvent Drop Grinding Methods. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 12, 28–38.
- Furuta, H., Mori, S., Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., Uekusa, H., Sugano, K., & Terada, K. (2015). Physicochemical and crystal structure analysis of pranlukast pseudo-polymorphs II: Solvate and cocrystal. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 111, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.03.008>

- Haneef, J., Arora, P., & Chadha, R. (2020). Implication of Cofomer Structural Diversity on CocrySTALLIZATION Outcomes of Telmisartan with Improved Biopharmaceutical Performance. *AAPS PharmSciTech*, 21(1). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1559-9>
- Haskins, M. M., & Zaworotko, M. J. (2021). Screening and Preparation of CocrySTALS: A Comparative Study of Mechanochemistry vs Slurry Methods. *Crystal Growth and Design*, 21(7), 4141–4150. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00418>
- Imanto, T., Wikantyasning, E. R., Nurwaini, S., Amalia, M., Sambudi, N. S., & Harun, N. Y. (2024). Preparation and Solid-State Characterization of Ketoprofen-Succinic Acid-Saccharin Co-Crystal With Improved Solubility. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 16(1), 275–279. <https://doi.org/10.22159/ijap.2024v16i1.48829>
- Jessica, A., Agustina, A., & Zaini, E. (2022). Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Aseklufenak – Asam Suksinat Dengan Metode Solvent Drop Grinding. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(sup), 138. <https://doi.org/10.25077/jsfk.9.sup.138-145.2022>
- Khan, F. M., Ahmad, M., & Batool, F. (2019). Enhancement of solubility and release profile of simvastatin by co-crystallization with citric acid. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(12), 2465–2472. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v18i12.1>
- Koranne, S., Krzyzaniak, J. F., Luthra, S., Arora, K. K., & Suryanarayanan, R. (2019). Role of Cofomer and Excipient Properties on the Solid-State Stability of Theophylline CocrySTALS [Research-article]. *Crystal Growth and Design*, 19(2), 868–875. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01430>
- Najih, Y. A., Izazi, F., Siswandono, S., & Putri, B. A. (2023). Studi in Silico Pembentukan Kokristal Meloxicam Dengan Berbagai Kofomer Perbandingan (1 : 1). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 8(1), 31–38. <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i1.1086>
- Noonan, T. J., Chibale, K., Bourne, S. A., & Caira, M. R. (2020). A preformulation co-crystal screening case study: Polymorphic co-crystals of an imidazopyridazine antimalarial drug lead with the cofomer succinic acid. *Journal of Molecular Structure*, 1204, 127561. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127561>
- Putra, O. D., Furuishi, T., Yonemochi, E., Terada, K., & Uekusa, H. (2016). *Drug-drug multicomponent crystals as an effective technique to overcome weaknesses in parent drugs overcome weaknesses in parent drugs*. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00639>
- Rafika, A. S., Putri, H. Y., & Widiarti, F. D. (2017). Analisis Mesin Pencarian Google Scholar Sebagai Sumber Baru Untuk Kutipan. *Journal CERITA*, 3(2), 193–205. <https://doi.org/10.33050/cerita.v3i2.657>
- Rodrigues, M., Baptista, B., Lopes, J. A., & Sarraguça, M. C. (2018). Pharmaceutical cocrySTALLIZATION techniques. Advances and challenges. *International Journal of Pharmaceutics*, 547(1–2), 404–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.024>
- Sarkar, A., & Rohani, S. (2015). CocrySTALS of acyclovir with promising physicochemical properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(1), 98–105. <https://doi.org/10.1002/jps.24248>
- Sawatdee, S., Atipairin, A., Rakkummerd, S., Suriyaphol, O., Harding, D. J., Muenraya, P., & Harding, P. (2021). Preparation and physicochemical characterization of sildenafil cocrySTALS. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 12(4), 408–419. https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_72_21
- Thayyil, A. R., Juturu, T., Nayak, S., & Kamath, S. (2020). Pharmaceutical Co-crystallization: Regulatory aspects, design, characterization, and applications. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(2), 203–212. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.024>
- Ullah, M., Hussain, I., & Sun, C. C. (2016). The development of carbamazepine-succinic acid cocrySTAL tablet formulations with improved in vitro and in vivo performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(6), 969–976. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1096281>
- Yang, D., Cao, J., Jiao, L., Yang, S., Zhang, L., Lu, Y., & Du, G. (2020). Solubility and Stability Advantages of a New CocrySTAL of Berberine Chloride with Fumaric Acid. *ACS Omega*, 5(14), 8283–8292. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00692>

- Zaini, E., Afriyani, Fitriani, L., Ismed, F., Horikawa, A., & Uekusa, H. (2020). Improved solubility and dissolution rates in novel multicomponent crystals of piperine with succinic acid. *Scientia Pharmaceutica*, 88(2), 1–13. <https://doi.org/10.3390/scipharm88020021>
- Zhang, S., Chen, H., & Rasmuson, Å. C. (2015). Thermodynamics and crystallization of a theophylline-salicylic acid cocrystal. *CrystEngComm*, 17(22), 4125–4135. <https://doi.org/10.1039/c5ce00240k>