

## LITERATURE REVIEW: MODIFIKASI BAHAN AKTIF FARMASI (BAF) DENGAN METODE KOKRISTAL

Zahra Fadilatasya 'adah<sup>1</sup>, Afriyani<sup>1</sup>, Dwi Aulia Ramdini<sup>1</sup>, Ramadhan Triyandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Lampung, Indonesia

\*Korespondensi: [fadilazft@gmail.com](mailto:fadilazft@gmail.com)

Diterima: 17 Desember 2024

Disetujui: 24 Desember 2024

Dipublikasikan: 25 Desember 2024

**ABSTRAK.** Rute oral menjadi pilihan utama untuk penghantaran obat karena kemudahan dan penerimaan pasien yang baik, namun rute ini memiliki tantangan yaitu bioavailabilitasnya yang rendah akibat kelarutan yang buruk. Salah satu solusi yang menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi dari obat adalah dengan pembentukan kokristal, yaitu material yang terdiri dari zat aktif dan koformer yang berinteraksi melalui ikatan non-kovalen. Tinjauan ini ditujukan untuk memberikan ulasan mengenai kokristalisasi sebagai metode untuk memperbaiki sifat fisikokimia Bahan Aktif Farmasi (BAF). Tinjauan ini merujuk pada beberapa sumber referensi dari berbagai literatur terkait definisi kokristal, koformer, dan metode pembuatan kokristal. Kokristal merupakan metode yang efektif dan berpotensi meningkatkan kelarutan, disolusi, stabilitas, dan bioavailabilitas sehingga efek terapeutik dari suatu zat aktif dapat meningkat tanpa mengubah aktivitas farmakologinya. Aplikasi metode kokristal pada pembentukan kokristal asam usnat-N-Methyl-D-Glucamine terbukti mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi sebanyak 24 kali dan 23 kali lebih besar dibandingkan dengan senyawa murninya. Terdapat beragam metode pembuatan kokristal seperti, *solvent drop grinding*, *dry grinding*, *slurry*, *solvent evaporation*, *spray drying*, dan metode *anti-solvent*, dengan keunggulannya masing-masing dalam meningkatkan sifat zat aktif. Pemilihan metode pembuatan kokristal disesuaikan oleh sifat dari bahan aktif farmasi, koformer yang digunakan, dan ketersediaan dari teknologi yang mendukung.

**Kata kunci:** kokristal, koformer, metode pembuatan kokristal

**ABSTRACT.** Oral administration routes are the preferred method for drug delivery due to their ease of use and good patient acceptance. However, this route faces challenges such as low bioavailability due to poor solubility. One promising solution to enhance the solubility and dissolution of drugs is through cocrystallization, which involves materials consisting of an active pharmaceutical ingredient (API) and a coformer interacting via non-covalent bonds. This review aims to provide an overview of cocrystallization as a method to improve the physicochemical properties of APIs. It references several sources from various literatures related to the definition of cocrystals, coformers, and cocrystal preparation methods. Cocrystallization is an effective method that can potentially enhance solubility, dissolution, stability, and bioavailability, thus improving the therapeutic effects of an active ingredient without altering its pharmacological activity. The application of the cocrystal method in the formation of usnic acid-N-Methyl-D-Glucamine cocrystals has been shown to improve solubility and dissolution rates by 24 and 23 times, respectively, compared to its pure compound. Various cocrystal preparation methods, such as solvent drop grinding, dry grinding, slurry, solvent evaporation, spray drying, and anti-solvent methods, each offer advantages in improving the properties of the active ingredient. The choice of cocrystal preparation method is tailored to the properties of the pharmaceutical active ingredient, the coformer used, and the availability of supporting technologies.

**Keywords:** cocrystal, coformer, cocrystal preparation method

### PENDAHULUAN

Rute pemberian obat secara oral adalah rute yang paling sering digunakan untuk sistem penghantaran obat karena kemudahan, kepraktisan, dan tingkat penerimaan yang baik

dari pasien, terutama pada kasus dosis berulang untuk terapi kronis (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Namun, tantangan dalam pemberian sediaan oral terletak pada bioavailabilitas yang rendah. Bioavailabilitas yang rendah paling sering

dikaitkan dengan kelarutan yang buruk dan permeabilitas yang rendah (Dara & Husni, 2017). Kelarutan dianggap sebagai salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk memenuhi kebutuhan respon farmakologis (Rachmaniar *et al.*, 2020). Obat dengan kelarutan yang buruk dalam tubuh tidak akan diserap secara maksimal dan efikasi obat tersebut akan berkurang (Hairunnisa *et al.*, 2019). Sehingga, kelarutan yang rendah pada obat menjadi masalah utama dalam pengembangan obat baru. Lebih dari 40% senyawa baru yang dikembangkan di industri farmasi memiliki kelarutan yang praktis tidak larut dalam air (Rachmaniar *et al.*, 2020). Sehingga, modifikasi pada zat aktif dengan kelarutan rendah diperlukan agar pengobatan pasien dapat menjadi lebih efisien, namun tetap dengan biaya yang ekonomis (Permatasari *et al.*, 2016).

Untuk memperbaiki sifat fisikokimia Bahan Aktif Farmasi (BAF) dapat dicapai dengan memodifikasi sediaan padat dari BAF tersebut. Berbagai metode telah dikembangkan oleh peneliti untuk meningkatkan kelarutan dari BAF. Salah satu pendekatan yang penting untuk memodulasi kelarutan obat dan laju disolusi adalah pembentukan kristal multikomponen. Salah satu bentuk kristal multikomponen adalah kokristal (Yenti *et al.*, 2024). Kokristal merupakan alternatif yang efektif untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dan meningkatkan bioavailabilitas obat dengan kelarutan yang buruk (Hairunnisa *et al.*, 2019).

Kokristal dikenal sebagai molekul multikomponen yang terdiri dari zat aktif dan koformer yang saling berinteraksi melalui ikatan non-kovalen. Metode kokristal banyak menarik perhatian luas karena memiliki keunggulan yaitu kemampuannya dalam memodifikasi sifat fisikokimia zat aktif, seperti meningkatkan kelarutan, disolusi, stabilitas, dan bioavailabilitas hingga beberapa kali lipat dibandingkan senyawa murninya (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Menurut penelitian sebelumnya, pembentukan kokristal asam usnat menggunakan koformer N-Methyl-D-Clucamnie dengan metode *solvent evaporation*

menghasilkan peningkatan yang signifikan pada kelarutan dan laju disolusi sebanyak 24 kali dan 23 kali lebih besar dibandingkan asam usnat murni (Fadhila *et al.*, 2020). Berdasarkan hal tersebut, tinjauan ini akan membahas mengenai konsep dasar dari kokristal dalam memodifikasi bahan aktif farmasi termasuk koformer sebagai bahan pembentuk kokristal dan metode pembuatan kokristal.

## METODE

*Article Review* ini menggunakan metode *literature review* atau tinjauan pustaka. Pencarian data dan informasi dilakukan dengan penelusuran melalui instrumen pencarian *online* terbitan nasional ataupun internasional. Artikel diperoleh dari *database* elektronik seperti NCBI dan *Google Scholar* dengan kata kunci yang digunakan adalah “Kokristal”, “Koformer”, dan “Metode Pembuatan Kokristal”. Artikel diseleksi dan dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi mencakup artikel yang memuat informasi mengenai modifikasi bahan aktif farmasi dengan metode kokristal dan dapat ditulis dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Sementara itu, artikel dengan publikasi yang tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap dan tahun publikasi lebih dari 10 tahun terakhir (2014-2024) termasuk dalam kriteria eksklusi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kokristal

Kokristalisasi merupakan metode rekayasa kristal yang berkembang dan dimanfaatkan untuk memodifikasi sifat zat aktif (Rachmaniar *et al.*, 2020). Kokristal adalah material padat yang terbentuk dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda, terhubung melalui ikatan antar molekul seperti ikatan hidrogen dan *van der Waals*. Kokristal terdiri dari dua komponen yaitu zat aktif dan koformer (pembentuk kokristal) yang biasanya berada dalam posisi netral (Shafira & Destiani, 2016). Perubahan susunan molekul dalam kristal, seperti modifikasi bentuk kristal dan penggabungan dengan senyawa lain dalam kisi kristal yang sama (kokristal), telah terbukti

dapat mempengaruhi sifat fisikokimia suatu senyawa (Peratiwi *et al.*, 2016).

Dalam membentuk kokristal, zat aktif harus memiliki gugus yang mampu membentuk ikatan non-kovalen dengan koformer, dengan ikatan hidrogen sebagai ikatan yang paling umum dalam pembentukan kokristal (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Zat aktif dan koformer bertindak sebagai donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam pembentukan kokristal (Najih *et al.*, 2023). Ikatan hidrogen akan menyebabkan terbentuknya formasi supramolekuler sinton yang terbagi menjadi dua jenis, yaitu homosinton dan heterosinton (Shafira & Destiani, 2016). Sinton kokristal umumnya terbentuk antara gugus fungsi asam karboksilat dengan amida, asam karboksilat dengan nitrogen aromatik, asam karboksilat dengan asam karboksilat, dan amida dengan nitrogen aromatik (Triyana, *et al.*, 2021).

Kokristal yang terbentuk akan memiliki sifat fisikokimia yang lebih unggul dibandingkan dengan zat aktif farmasinya (Shafira & Destiani, 2016). Salah satu keuntungan dari metode ini adalah perbaikan sifat fisikokimia, seperti peningkatan kelarutan dan laju disolusi zat aktif yang sukar larut dalam air (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Metode kokristalisasi tidak mengubah aktivitas farmakologi dari zat aktif, melainkan hanya meningkatkan sifat fisiknya (Rachmaniar *et al.*, 2020). Selain itu, metode kokristal juga dapat diterapkan pada berbagai zat aktif, termasuk basa, asam, molekul yang terionisasi, dan yang tidak terionisasi (Barikah, 2018).

### Koformer

Koformer merupakan agen kokristalisasi yang berinteraksi secara non-ionik dengan bahan aktif farmasi dalam kisi kristal (Wathoni *et al.*, 2022). Molekul obat yang potensial atau eksipien dengan berat molekul rendah dapat digunakan sebagai koformer (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Bahan aktif dan koformer yang sesuai menyebabkan interaksi melalui ikatan hidrogen dan interaksi *van der Waals*. Koformer memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan tidak mudah menguap (Wathoni *et al.*, 2022). Fungsi utama koformer adalah membantu meningkatkan kelarutan dari zat aktif, sehingga

bioavailabilitasnya juga dapat meningkat (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Stabilitas dan kelarutan dari bahan aktif farmasi dapat ditingkatkan oleh koformer melalui pembentukan kokristal dengan mengubah struktur kristalnya (Singh *et al.*, 2023).

Adanya interaksi yang terjadi pada gugus fungsional kokristal dapat ditentukan dengan pemilihan koformer (Imanto *et al.*, 2023). Pemilihan koformer yang sesuai tidak hanya meningkatkan sifat fisikokimia bahan aktif farmasi tetapi juga meningkatkan efektivitas terapeutik dan mengurangi efek samping (Singh *et al.*, 2023). Pemilihan koformer dibatasi oleh peraturan yang ditetapkan oleh FDA (*Food and Drug Administration*) (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Koformer harus terdapat dalam daftar “*Everything Added to Food in the United States*” (EAFUS) atau dalam daftar “*Generally Recognized as Safe*” (GRAS) yang dikeluarkan oleh FDA (Wathoni *et al.*, 2022).

Koformer yang digunakan dalam pembentukan kokristal harus memenuhi beberapa kriteria, seperti tidak toksik, inert secara farmakologi, mudah larut dalam air, mampu membentuk ikatan non-kovalen (seperti ikatan hidrogen) dengan zat aktif, meningkatkan kelarutan zat aktif dalam air, kompatibel secara kimia dengan zat aktif, dan tidak membentuk ikatan kompleks dengan zat aktif (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Beberapa koformer yang sering digunakan dalam kokristalisasi antara lain golongan asam karboksilat (asam tartrat, asam fumarat, dan asam suksinat), amida, karbohidrat (sakarín), alkohol, dan asam amino (Ferdiansyah *et al.*, 2021).

### Metode Pembuatan Kokristal

Metode pembentukan kokristal yang paling banyak digunakan dapat diklasifikasikan sebagai metode berbasis larutan (*slurry dan solvent evaporation*) dan metode berbasis padat (*solvent drop grinding dan dry grinding*) (Yadav *et al.*, 2021). Selain itu, dikembangkan pula metode pembentukan kokristal seperti metode penambahan *anti-solvent* dan *spray drying*. Dalam metode berbasis larutan, diperlukan penggunaan pelarut dalam jumlah besar untuk melarutkan komponen kokristal. Selain itu, pemilihan pelarut

berpengaruh terhadap hasil pembentukan kokristal, karena dapat mengubah interaksi antarmolekul antara bahan aktif farmasi dan kofomer. Sebaliknya, metode berbasis padatan menawarkan potensi untuk menghilangkan kebutuhan penggunaan pelarut dalam sintesis kokristal, dimana hanya diperlukan sedikit atau tidak menggunakan pelarut sama sekali (Guo *et al.*, 2021).

### 1. Solvent Drop Grinding

Metode *solvent drop grinding* dikenal juga sebagai *liquid assisted grinding*, *wet cogrinding*, atau *kneading* (Yenti *et al.*, 2024). Dalam metode ini, zat aktif dan koformer dicampurkan dengan perbandingan stoikiometri tertentu ke dalam mortar, kemudian ditambahkan sedikit pelarut dan dilakukan penggerusan selama beberapa menit (Rachmaniar *et al.*, 2020). Pelarut berperan sebagai katalis yang bertujuan untuk mempercepat proses pembentukan kokristal. Penggilingan bersama zat aktif dengan kelarutan yang rendah dalam air dilakukan untuk memodifikasi sifat padatan senyawa zat aktif, sehingga kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif tersebut akan meningkat karena proses penggilingan dapat memperkecil ukuran partikel (Ferdiansyah *et al.*, 2021).

Tabel 1. Keuntungan dan Kerugian Metode *Solvent Drop Grinding*

Keuntungan	Kerugian
Murah, prosesnya mudah dilakukan, dan ramah lingkungan (Hairunnisa <i>et al.</i> , 2019).	Hanya membutuhkan beberapa tetes pelarut (Ferdiansyah <i>et al.</i> , 2021).
Dapat menyebabkan terbentuknya solvat (Yenti <i>et al.</i> , 2024).	Sulit untuk dilakukan <i>scale up</i> (Islami <i>et al.</i> , 2020).

### 2. Dry Grinding

Metode *dry grinding* disebut juga sebagai metode *neat grinding* atau *solid state grinding* (Yenti *et al.*, 2024). Metode ini bebas pelarut, dimana campuran fisik bahan dengan rasio stoikiometri tertentu ditekan dan dihancurkan secara manual menggunakan mortir dan alu atau menggunakan peralatan mekanis seperti *ball mill* atau *vibrational mill* (Sakhiya &

Borkhataria, 2024). Dalam metode *dry grinding*, suhu dan waktu pencampuran harus dikontrol untuk menghasilkan kokristal dengan kualitas terbaik (Al-Dulaimi *et al.*, 2022). Hal tersebut disebabkan karena panas yang dihasilkan selama proses penggilingan dapat mempengaruhi stabilitas dari bahan (Thayyil *et al.*, 2020). Sedangkan waktu penggilingan pada metode ini umumnya berkisar antara 30 menit hingga 1 jam (Al-Dulaimi *et al.*, 2022).

Tabel 2. Keuntungan dan Kerugian Metode *Dry Grinding*

Keuntungan	Kerugian
Sederhana, prosesnya mudah untuk dilakukan, dan ramah lingkungan (Yadav <i>et al.</i> , 2019).	Proses penggilingan memerlukan waktu yang lama (Shafira & Destiani, 2016).
Tidak menyebabkan terjadinya pembentukan solvat (Yenti <i>et al.</i> , 2024).	Kegagalan pembentukan kokristal dapat terjadi karena tidak semua zat aktif dengan kelarutan yang rendah dapat dibuat kokristal dengan metode ini (Rachmaniar <i>et al.</i> , 2020).

### 3. Slurry

Metode *slurry* merupakan pendekatan alternatif yang digunakan untuk menghasilkan kokristal, terutama ketika koformer memiliki kelarutan yang tidak kongruen (Pawar *et al.*, 2021). Metode ini dilakukan dengan cara mencampurkan bahan aktif farmasi dan koformer, kemudian pelarut yang sesuai ditambahkan pada suhu kamar untuk membentuk campuran seperti bubur. Campuran tersebut lalu diuapkan hingga seluruh pelarut hilang dari campuran padat (Hairunnisa *et al.*, 2019). Pencampuran bahan dapat dilakukan dengan cara pengadukan menggunakan batang pengaduk atau *magnetic stirrer* (Yadav *et al.*, 2021). Metode *slurry* dapat dipilih untuk pembuatan kokristal ketika zat aktif dan koformer harus stabil dalam pelarut (Kumar & Nanda, 2017).

Tabel 3. Keuntungan dan Kerugian Metode *Slurry*

Keuntungan	Kerugian
Prosesnya mudah dilakukan dan memerlukan sedikit pelarut (Pawar <i>et al.</i> , 2021).	Dapat berbahaya bagi lingkungan karena menggunakan pelarut dalam jumlah yang besar (Islami <i>et al.</i> , 2020).
Tidak menyebabkan terjadinya pembentukan solvat (Yenti <i>et al.</i> , 2024).	Sulit untuk dilakukan <i>scale up</i> (Islami <i>et al.</i> , 2020).

#### 4. *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* merupakan metode paling konvensional dan banyak digunakan dalam pembuatan kokristal dibidang farmasi (Rachmaniar *et al.*, 2020). Metode ini banyak dipilih karena kemudahannya dengan prinsip kerja, zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai yang kemudian diuapkan hingga mencapai kondisi lewat jenuh, sehingga dihasilkan kokristal sebagai residu dari proses penguapan tersebut (Ferdiasnyah *et al.*, 2021). Proses penguapan membentuk ikatan hidrogen antar berbagai gugus fungsi, sehingga menghasilkan produk yang didukung secara termodinamika (Jayram & Sudheer, 2020). Dalam metode *solvent evaporation*, zat aktif dan koformer yang digunakan harus dapat larut dalam pelarut yang sama, sehingga pemilihan pelarut harus sesuai dengan kelarutan zat aktif dan koformer tersebut. Jika kelarutan kedua bahan tidak sama, maka bahan dengan kelarutan yang lebih rendah akan mengendap (Ferdiasnyah *et al.*, 2021).

Tabel 4. Keuntungan dan Kerugian Metode *Solvent Evaporation*

Keuntungan	Kerugian
Dapat menghasilkan kokristal dengan kualitas dan kemurnian yang tinggi (Sakhiya & Borkhataria, 2024).	Dapat digunakan dalam skala laboratorium karena tidak memerlukan peralatan yang mahal (Sakhiya & Borkhataria, 2024).
Memerlukan pelarut dalam jumlah yang besar sehingga dapat berbahaya bagi lingkungan (Ferdiasnyah <i>et al.</i> ,	Hanya cocok untuk zat aktif yang stabil terhadap pemanasan (Shafira & Destiani, 2016).

2021).

#### 5. *Anti-solvent Methode*

Kokristalisasi anti-*solvent* menggunakan anti-*solvent* untuk mengurangi kelarutan kofomer dalam pelarut, yang kemudian memicu pembentukan kokristal (Pawar *et al.*, 2021). Dalam metode penambahan *anti-solvent* kofomer dilarutkan dalam berbagai pelarut seperti pelarut organik, dan *Active Pharmaceutical Ingredients* (API) didispersikan dalam larutan kofomer menggunakan homogenizer dispersi. Kemudian, larutan ini ditambahkan ke dalam air suling atau larutan yang sesuai untuk mengendapkan kofomer pada zat aktif (Kumar & Nanda, 2017). Pemilihan pasangan pelarut dan anti-pelarut adalah langkah penting dalam metode ini. Kriteria cairan yang digunakan sebagai pelarut dan anti-pelarut adalah bahwa keduanya harus dapat bercampur, dan pelarut yang dipilih harus mampu melarutkan kedua komponen kokristal (Sakhiya & Borkhataria, 2024). Air dan pelarut organik merupakan kombinasi pelarut dan anti-*solvent* yang paling sering digunakan (Pawar *et al.*, 2021).

Tabel 5. Keuntungan dan Kerugian Metode *Anti-solvent Methode*

Keuntungan	Kerugian
Dapat menghasilkan kokristal dengan kemurnian yang tinggi.	Dapat berbahaya bagi lingkungan karena penggunaan pelarut dalam jumlah yang besar.
Kontrol tinggi terhadap sifat kokristal (penggunaan pelarut yang berbeda dan campuran) (Islami <i>et al.</i> , 2020).	Sulit untuk dilakukan <i>scale up</i> (Islami <i>et al.</i> , 2020).

#### 6. *Spray Drying*

*Spray drying* adalah metode kontinu satu langkah untuk mengubah cairan (larutan, suspensi, dan *slurry*) menjadi serbuk padat (Jafari *et al.*, 2018). Dalam metode ini, pembentukan kokristal dilakukan dengan menyemprotkan larutan atau suspensi obat dan kofomer menggunakan aliran udara panas

untuk menguapkan pelarut (Kumar & Nanda, 2017). Kokristalisasi dengan metode *spray drying* dapat digunakan sebagai metode alternatif, apabila koformer dan obat memiliki kelarutan yang tidak sama, sehingga kristal murni tidak dapat dibentuk dengan metode penguapan pelarut (Jayram & Sudheer, 2020). Metode ini merupakan metode yang dapat digunakan untuk memproduksi kokristal dalam skala industri (Bandaru *et al.*, 2021).

Tabel 6. Keuntungan dan Kerugian Metode *Spray Drying*

Keuntungan	Kerugian
Proses satu langkah dan berkelanjutan.	Dapat berbahaya bagi lingkungan karena menggunakan pelarut dalam jumlah yang besar (Islami <i>et al.</i> , 2020).
Mudah untuk dilakukan <i>scale up</i> (Islami <i>et al.</i> , 2020).	Peralatan yang digunakan mahal dan diperlukan orang yang terampil untuk mengoperasikannya (Sakhiya & Borkhataria, 2024).

## SIMPULAN

Modifikasi Bahan Aktif Farmasi (BAF) menjadi kokristal dapat dilakukan untuk memperbaiki sifat fisikokimia dari BAF, seperti meningkatkan kelarutan, disolusi, stabilitas, dan bioavailabilitas, sehingga efek terapeutik yang dihasilkan menjadi lebih optimal dengan tidak mengubah aktivitas farmakologi dari zat aktif. Terdapat beberapa metode pembuatan kokristal, seperti *solvent drop grinding*, *dry grinding*, *slurry*, *solvent evaporation*, *spray drying*, dan *anti-solvent methode*. Pemilihan metode pembuatan kokristal dapat disesuaikan dengan sifat dari bahan aktif farmasi, koformer yang digunakan, dan ketersediaan dari teknologi yang mendukung.

## REFERENSI

- Bandaru, K. R., Rout, S. R., Kenguva, G., Gorain, B., Alhakamy, N. A., Kesharwani, P., & Dandela, R. (2021). Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.780582>
- Barikah, K. Z. (2018). Traditional and Novel Methods for Cocrystal Formation: A Mini Review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 9(1), 79–82. <https://doi.org/10.5530/srp.2018.1.15>
- Dara, A. I., & Husni, P. (2017). Artikel Tinjauan: Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat. *Farmaka*, 15(4), 49–57. <https://doi.org/10.24198/jf.v1i4.14684>
- Ferdiansyah, R., Ardiansyah, S. A., & Rachmaniar, R. (2021). Review : Pengaruh Pembentukan Kokristal Menggunakan Kofomer Asam Karbosilat dengan Metode Solvent Evaporation dan Solvent Drop Grinding Terhadap Bioavailabilitas Zat Aktif. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 12(1), 28–38. <https://doi.org/10.52434/jfb.v12i.987>
- Fadhila, M., Umar, S., & Zaini, E. (2020). Pembentukan Kokristal Asam Usnat-N-Methyl-D-Glucamine dengan Metode Penguapan Pelarut dan Pengaruhnya terhadap Penurunan Interleukin-8 pada Tikus Inflamasi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), 23–30. <http://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.23-30.2020>
- Guo, M., Sun, X., Chen, J., & Cai, T. (2021). Pharmaceutical Cocrystal: A Review of Preparations Physicochemical Properties and Applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.030>
- Hairunnisa, Sopyan, I., & Gozali, D. (2019). Cocrystal Nicotinamide As the Coformer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(2), 113–122. <https://doi.org/10.52434/jfb.v10i2.652>
- Haskins, M. M., & Zaworotko, M. J. (2021). Screening and Preparation of Cocrystals: A Comparative Study of Mechanochemistry vs Slurry Methods. *Crystal Growth & Design*, 21(7), 4141–4150. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00418>
- Imanto, T., Pertiwi, H. K., & Wikantyasning, E. R. (2023). Pembentukan Dan Karakterisasi Fisika Kimia Ko-Kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín Dengan Metode Solvent Drop Grinding. *Journal of Islamic Pharmacy*, 8(2), 89–95. <https://doi.org/10.18860/jip.v8i2.24449>
- Islami, A. I., Sopyan, I., Ghozali, D., dan Hairunnisa. (2020). Review Modifikasi Kelarutan Piroksikam. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 11(1), 89–102. <https://doi.org/10.52434/jfb.v11i1.697>
- Jafari, M. K., Padrela, L., Walker, G. M., & Croker, D. M. (2018). Creating Cocrystals:

- A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications, *Crystal Growth & Design*, 18, 6730–6387. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00933>
- Jayram, P., & Sudheer, P. (2020). Pharmaceutical Co-crystals: A Systematic Review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 10(3), 246–252. <https://doi.org/10.5530/ijpi.2020.3.45>
- Kumar, S., & Nanda, A. (2017). Pharmaceutical Cocrystal: An Overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(4), 53–67. <https://doi.org/10.4172/pharmaceuticalsciences.1000302>
- Najih, Y. A., Izazi, F., Siswandono, S., & Putri, B. A. (2023). Studi in Silico Pembentukan Kokristal Meloxicam dengan Berbagai Koformer Perbandingan (1 : 1). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 8(1), 31–38. <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i1.1086>
- Pawar, N., Saha, A., Nandan, N., & Parambil, J. V. (2021). Solution Cocrystallization: A Scalable Approach for Cocrystal Production. *Crystals*, 11(3), 1–28. <https://doi.org/10.3390/cryst11030303>
- Peratiwi, R. P., Alatas, F., Wahyuni, F., Sugandi, R., Ratih, H., & Hermanto, F. (2016). Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin-Asam Fumarat Terhadap Kelarutan dan Laju Disolusinya. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(1), 31–36. <https://doi.org/10.26874/kjif.v4i1>
- Permatasari, D., Ramadhani, S., & Sopyan, I. (2016). Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Ko-Kristal. *Farmaka*, 14(4), 98–115. <https://doi.org/10.24198/jf.v14i4.10461.g5073>
- Rachmaniar, R., Deby, T., & Dewi, YS. (2020). Pengaruh Koformer Nikotinamid Dan Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Kelarutan Zat Aktif tidak Larut Air. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 9(1), 27–40. <https://dx.doi.org/10.58327/jstfi.v9i1.134>
- Sakhiya, D. C., & Borkhataria, C. H. (2024). A Review on Advancement of Cocrystallization Approach and a Brief on Screening, Formulation and Characterization of the Same. *Heliyon*, 10(7), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29057>
- Shafira & Destiani, D. P. (2024). Review Artikel: Kokristalisasi Metode Solvent Evaporation dan Dry Grinding. *Farmaka*, 16(3), 262–273. <https://doi.org/10.24198/jf.v16i3.17736>
- Singh, M., Barua, H., Jyothi, V. G. S. S., Dhondale, MR., Nambiar, A. G., Agrawal, A. K., Kumar, P., Shastri, N. R., & Kumar, D. (2023). Cocrystals by Design: A Rational Coformer Selection Approach for Tackling the API Problems. *Pharmaceutics*, 15(4), 1–43. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041161>
- Thayyil, AR., Juturu, T., Nayak, S., & Kamath, S. (2020). Pharmaceutical Cocrystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(2), 203–212. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.024>
- Triyana, R., Nurhabibah, & Sopyan, I. (2021). Artikel Review: Kokristal, Kokristal Ibuprofen dengan Berbagai Koformer. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 23–37. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27570>
- Wathoni, N., Sari, W. A., Elamin, K. M., Mohammed, A. F. A., & Suharyani, I. (2022). A Review of Coformer Utilization in Multicomponent Crystal Formation. *Molecules*, 27, 1–14. <https://doi.org/10.103390/molecules27248693>
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., & Siswandono. (2017). Formation of Ketoprofen Malonic Acid Cocrystal by Solvent Evaporation Method. *Indonesian Journal of Chemistry*, 17(2), 161–166. <https://doi.org/10.22146/ijc.24884>
- Yadav, B. K., Khursheed, A., & Rattan, D. S. (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>
- Yenti, R., Zulhadjri, Efdi, M., & Zaini, E. (2024). Review Pembuatan Kokristal Farmasi dengan Metode Mekanokimia. *Majalah Farmasetika*, 9(1), 1–23. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v9i1.48094>