



Homepage Journal: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/JKS>

Tinjauan Sistematis Cocrystal Obat Sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan Dan Bioavailabilitas: Analisis Lima Studi Terbaru

A Systematic Review of Drug Cocrystals as an Effort to Improve Solubility and Bioavailability: Analysis of Five Recent Studies

Ika Lismayani Ilyas¹, Retno Wahyuningrum¹, Ines Septiani Pratiwi¹, Kevin Gilberth Roganda Putra¹, Arabiah¹, Isni Sri Wahyuni¹, Selvia Susantri Kaley¹, Murni¹, Ni Luh Gede Sartika¹, Nur Elisa¹, Indri. R¹, Nidaul Husna¹, Putri Ramadhani Salsabila¹, Milka Verawati¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas November Kolaka

*Corresponding Author: E-mail: Gilberthkevin3@gmail.com

Artikel Review

Article History:

Received: 10 Sep, 2025

Revised: 11 Nov, 2025

Accepted: 12 Dec, 2025

Kata Kunci:

Cocrystal, Kelarutan, Bioavailabilitas, Kristal Multikomponen, BCS Kelas II

Keywords:

Cocrystal, Solubility, Bioavailability, Multicomponent Crystal, BCS class II

DOI: [10.56338/jks.v8i12.9523](https://doi.org/10.56338/jks.v8i12.9523)

ABSTRAK

Kelarutan yang rendah menjadi masalah pada lebih dari 40% obat, khususnya BCS Kelas II seperti Piroksikam, Kuersetin, Albendazol, dan Pirimetamin, sehingga membatasi bioavailabilitas dan efektivitas terapi. Tujuan tinjauan sistematis ini adalah menganalisis modifikasi fisika, yaitu pembentukan kristal multikomponen atau cocrystal, sebagai strategi peningkatan kelarutan dan disolusi obat. Penelusuran literatur dilakukan melalui Google Scholar dan ScienceDirect yang menghasilkan lima artikel utama yang relevan, dengan fokus pada cocrystal Piroksikam-Nikotinamida, Kuersetin-Asam Glikolat, Albendazol-Asam Malat, dan Pirimetamin-Asam Fumarat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan cocrystal berhasil mengubah karakteristik fisikokimia obat, ditandai dengan perubahan titik lebur, pergeseran spektrum FTIR, dan terbentuknya fase padat baru (analisis XRPD/PXRD). Secara signifikan, teknik ini meningkatkan kelarutan obat dengan kelarutan rendah (misalnya, Albendazol meningkat hingga 115 kali lipat dalam air) dan laju disolusi. Teknik cocrystalisasi terbukti sangat efektif dan menjanjikan, terutama dengan pemilihan koformer hidrofilik yang tepat, untuk mengatasi masalah kelarutan dan bioavailabilitas obat BCS Kelas II.

ABSTRACT

Low solubility is a problem in more than 40% of drugs, particularly BCS Class II drugs such as Piroxicam, Quercetin, Albendazole, and Pyrimethamine, thereby limiting bioavailability and therapeutic efficacy. The objective of this systematic review is to analyze physical modifications, namely the formation of multicomponent crystals or cocrystals, as a strategy to increase drug solubility and dissolution. A literature search was conducted using Google Scholar and ScienceDirect, which yielded five relevant articles focusing on Piroxicam-Nicotinamide, Quercetin-Glycolic Acid, Albendazole-Malic Acid, and Pyrimethamine-Fumaric Acid cocrystals. The results showed that cocrystal formation successfully altered the physicochemical characteristics of the drugs, as indicated by changes in melting point, shifts in the FTIR spectrum, and the

formation of new solid phases (XRPD/PXRD analysis). Significantly, this technique increased the solubility of drugs with low solubility (e.g., Albendazole increased up to 115-fold in water) and the dissolution rate. The cocrystallization technique has proven to be highly effective and promising, especially with the appropriate selection of hydrophilic coformers, for addressing the solubility and bioavailability issues of BCS Class II drugs.

PENDAHULUAN

Rendahnya kelarutan menjadi salah satu faktor utama yang menyebabkan sejumlah obat gagal mencapai efek terapi optimal, terutama pada senyawa yang termasuk dalam BCS kelas II dan IV. Obat dengan karakteristik ini umumnya memiliki kemampuan larut yang sangat terbatas dalam cairan tubuh sehingga proses disolusinya berlangsung lambat, berujung pada penyerapan yang tidak efisien dan bioavailabilitas yang rendah. Kondisi ini menjadi tantangan besar dalam pengembangan formulasi karena diperlukan strategi khusus untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayatinya. Berbagai penelitian farmasi dalam satu dekade terakhir menegaskan bahwa kelarutan merupakan determinan penting keberhasilan suatu sediaan obat, terutama dalam pengembangan obat-obat baru yang mayoritas bersifat lipofilik dan poorly soluble (Abrahamsson dkk., 2022).

Kelarutan adalah faktor kunci untuk mencapai kadar obat yang memadai dalam sirkulasi sistemik. Obat yang sukar larut, seperti pada kategori BCS kelas II dan IV, cenderung mengalami hambatan untuk terdisolusi di saluran cerna. Akibatnya, hanya sedikit obat yang dapat diserap oleh tubuh sehingga kadar terapeutik sulit tercapai. Hal ini menyebabkan obat kurang efektif, membutuhkan dosis lebih besar, dan memiliki bioavailabilitas yang rendah. Karena itu, rendahnya kelarutan menjadi salah satu alasan utama mengapa obat-obat ini sering “susah bekerja” atau memberikan respon terapi yang tidak optimal (Sholikhah dan Sarmadi, 2025).

Kokristalisasi adalah modifikasi bentuk padat yang efektif yang bekerja dengan membentuk struktur kristal baru (melalui ikatan hidrogen dengan koformer) untuk mengurangi energi kisi dan secara signifikan meningkatkan kelarutan serta laju disolusi obat BCS Kelas II, terbukti ampuh mengatasi hambatan bioavailabilitas (Barikah dkk., 2024). Semakin banyaknya senyawa farmasi yang memiliki kelarutan air sangat rendah, pendekatan kokristalisasi kembali mendapat perhatian besar di kalangan riset seperti dijelaskan dalam ulasan Buddhadev dan Garala tahun 2021. Dalam kajian tersebut, dikemukakan bagaimana kokristal dapat dibentuk antara obat dan koformer melalui interaksi non-kovalen, menghasilkan fase kristal baru dengan sifat fisikokimia yang lebih menguntungkan (kelarutan dan laju disolusi meningkat) tanpa menurunkan potensi terapeutik obat.

Kokristal dapat mempercepat pelarutan obat karena pembentukan fase kristal baru menghasilkan perubahan pada energi kisi dan susunan molekul dalam padatan, sehingga struktur yang terbentuk menjadi lebih mudah terdisosiasi ketika kontak dengan medium cair. Interaksi non-kovalen antara molekul obat dan koformer seperti ikatan hidrogen atau gaya π - π menciptakan konfigurasi kristal yang secara termodinamika lebih labil dibanding bentuk kristal tunggalnya, sehingga molekul obat lebih cepat melepaskan diri ke dalam larutan. Mekanisme ini berkontribusi pada meningkatnya laju disolusi dan berpotensi memperbaiki proses penyerapan obat dalam saluran cerna. Efek tersebut telah dikonfirmasi oleh (Guo dkk., 2021). yang melaporkan bahwa modifikasi energi padatan melalui kokristalisasi secara konsisten meningkatkan kelarutan dan disolusi obat-obat dengan kelarutan rendah.

Tinjauan ini bertujuan untuk menilai dan membandingkan lima studi terbaru mengenai cocrystal obat sebagai upaya meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas. Perbandingan ini dilakukan dengan melihat metode sintesis yang digunakan, hasil karakterisasi struktur yang dilaporkan, serta sejauh mana masing-masing penelitian menunjukkan peningkatan kelarutan atau bioavailabilitas. Melalui analisis ini, review diharapkan memberi gambaran jelas tentang efektivitas pendekatan cocrystal dan arah pengembangan riset ke depannya

Tinjauan ini memiliki signifikansi penting dalam pengembangan ilmu dan praktik farmasi

karena memberikan landasan ilmiah yang mutakhir mengenai bagaimana kokristal dapat digunakan sebagai strategi formulasi yang efektif untuk mengatasi kendala kelarutan obat. Setelah pendahuluan, pembahasan disusun secara sistematis yang meliputi uraian mengenai prinsip dasar kokristalisasi, penjelasan tentang mekanisme peningkatan kelarutan dan disolusi, deskripsi metode sintesis yang digunakan dalam berbagai penelitian terkini, serta rangkaian teknik karakterisasi untuk memastikan terbentuknya struktur kristal multikomponen. Selanjutnya, lima studi terbaru dianalisis secara komparatif untuk menilai kecenderungan metodologis dan hasil yang paling relevan bagi pengembangan formulasi modern. Pada bagian akhir, disampaikan implikasi ilmiah dan praktis dari temuan tersebut, sekaligus menegaskan potensi besar kokristal dalam memperkuat inovasi di bidang farmasi.

METODE PENELITIAN

Penelusuran literatur dilakukan melalui Google Scholar dan ScienceDirect menggunakan kata kunci “pharmaceutical cocrystal”, “drug solubility cocrystal”, “Kelarutan Farmasi”, dan “coformer for solubility enhancement”. Dari pencarian awal diperoleh 55 artikel. Artikel kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu penelitian asli, membahas pembentukan cocrystal antara API dan coformer, tersedia full-text, serta melaporkan data kelarutan atau disolusi. Artikel yang merupakan review, tidak relevan dengan cocrystal, atau tidak menyertakan data kelarutan dikeluarkan. Setelah penyaringan, tersisa 22 artikel yang memenuhi kriteria.

Dua puluh dua artikel tersebut selanjutnya dikelompokkan berdasarkan kemiripan topik, seperti jenis API, jenis koformer, serta kesamaan metode pembuatan cocrystal. Dari pengelompokan tersebut dipilih lima artikel paling relevan menggunakan pendekatan purposeful sampling, yaitu penelitian yang memiliki data lengkap, metode jelas, dan mewakili variasi API serta koformer. Lima artikel tersebut mencakup cocrystal Piroksikam, Albendazol–asam malat, Quercetin–glycolic acid, dan Pirimetamin–asam fumarat.

Data yang diekstraksi dari setiap artikel meliputi judul, penulis, API, coformer, metode pembuatan cocrystal, teknik karakterisasi, serta hasil kelarutan dan disolusi. Semua data disajikan dalam tabel komparatif sebagai dasar penyusunan hasil dan pembahasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Piroksikam merupakan obat golongan NSAID yang termasuk dalam BCS kelas II, yaitu obat dengan permeabilitas tinggi namun kelarutan rendah. Kondisi ini menyebabkan piroksikam memiliki bioavailabilitas suboptimal, sehingga diperlukan strategi formulasi untuk meningkatkan kelarutannya agar efek terapeutik dapat dicapai dengan dosis optimal. Salah satu metode yang dikembangkan dalam penelitian ini adalah pembentukan cocrystal menggunakan koformer nikotinamida.

Pembentukan cocrystal dipilih karena metode ini tidak mengubah struktur kimia obat, tetapi memodifikasi sifat fisikokimia melalui pembentukan struktur kristal baru. Nikotinamida dipilih sebagai koformer karena memiliki sifat hidrofilik, aman, tidak toksik, serta mampu membentuk ikatan hidrogen dengan gugus OH dan amida dari piroksikam. Hal ini sesuai dengan teori bahwa keberhasilan cocrystalisasi sangat dipengaruhi oleh kemampuan koformer membentuk ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen, sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat.

Pada penelitian ini, dua metode formulasi digunakan, yaitu grinding dan solvent drop grinding. Hasil menunjukkan bahwa kedua metode mampu menghasilkan cocrystal, namun karakteristik fisiknya berbeda. Hal ini terlihat dari hasil uji titik lebur, di mana cocrystal menunjukkan penurunan titik lebur dibandingkan piroksikam murni. Titik lebur piroksikam asli adalah 198°C, sedangkan pada cocrystal terjadi penurunan menjadi 180°C pada metode solvent drop grinding dan 175°C pada metode grinding. Penurunan titik lebur ini menunjukkan adanya perubahan struktur kristal yang umumnya berkaitan dengan peningkatan kelarutan dan disolusi obat.

Karakterisasi dengan FTIR mendukung hasil tersebut. Spektrum FTIR cocrystal menunjukkan adanya pergeseran pita serapan pada gugus fungsi yang berhubungan dengan ikatan hidrogen, khususnya pada spektrum yang merepresentasikan gugus OH dan amida. Pergeseran ini menandakan adanya interaksi molekuler baru antara piroksikam dan nikotinamida. Selain itu, peningkatan pita serapan gugus amina juga menunjukkan bahwa terjadi pembentukan struktur baru yang lebih mudah berinteraksi dengan air, sehingga berpotensi meningkatkan kelarutan.

Cocrystal merupakan salah satu bentuk modifikasi padatan yang dilakukan untuk untuk mengubah sifat fisikokimia bahan obat, terutama sifat kelarutan. Sebuah cocrystal farmasi merupakan cocrystal yang terdiri dari bahan aktif obat dan koformer yang sesuai. Untuk dapat membentuk cocrystal, molekul bahan obat akan berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan koformernya. Kuersetin, merupakan senyawa flavonoid dengan potensi antioksidan tinggi memiliki 5 gugus fungsi hidroksil dan 1 gugus karbonil yang berpotensi untuk membentuk ikatan hidrogen dengan gugus fungsi karboksilat koformer asam glikolat dan membentuk cocrystal.^{1,13} Asam glikolat merupakan 2-hidroksi monokarboksilat asam, yaitu sebuah derivat asam asetat dengan gugus metil yang terhidrolaksi. Asam glikolat memiliki kelarutan yang sangat baik dalam air larut dalam etanol, etil eter, methanol, aseton, dan asam asetat. Adanya gugus karboksil pada molekul asam glikolat berpotensi untuk membentuk cocrystal dengan molekul kuersetin.

Hasil analisis kristalinitas menggunakan X-ray Powder Diffraction (XRPD) menunjukkan bahwa sampel dengan rasio 1:2 memiliki puncak baru yang lebih jelas dibanding rasio 1:1. Hal ini mengindikasikan adanya perubahan struktur kristal yang membentuk fase padatan baru sebagai ciri terbentuknya cocrystal. Metode slurry menghasilkan puncak difraktogram baru yang lebih banyak dan lebih tajam dibandingkan metode penguapan pelarut, sehingga dapat disimpulkan bahwa metode slurry menghasilkan cocrystal yang lebih stabil dan lebih terbentuk secara sempurna. Hasil ini diperkuat oleh analisis termal menggunakan Differential Scanning Calorimetry (DSC), di mana sampel metode slurry dengan rasio 1:2 menunjukkan puncak endotermik baru yang berbeda dari bahan aslinya. Perubahan profil termal ini menunjukkan adanya perubahan sifat kristalin akibat interaksi ikatan hidrogen antara kuersetin dan asam glikolat. Namun masih terlihat puncak endotermik milik kuersetin sehingga dapat disimpulkan bahwa pembentukan cocrystal belum sepenuhnya sempurna, kemungkinan disebabkan rasio atau kondisi proses yang masih dapat dioptimalkan.

Pengujian kelarutan jenuh menunjukkan peningkatan kelarutan signifikan pada sampel cocrystal dibandingkan kuersetin murni. Sampel KR-AG SL (1:2) memiliki kelarutan tertinggi, yaitu meningkat sekitar dua kali lipat dibanding kuersetin murni. Peningkatan kelarutan ini dikaitkan dengan penurunan energi kisi kristal dan interaksi molekuler yang lebih baik antara kuersetin dan koformer. Faktor lain yang mendukung efektivitas metode slurry adalah perbedaan kelarutan antara kuersetin dan asam glikolat dalam pelarut etanol. Karena kuersetin kurang larut, metode slurry memungkinkan reaksi pembentukan cocrystal terjadi pada kondisi jenuh sehingga interaksi hidrogen lebih mudah terjadi dibanding metode penguapan pelarut.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa pembentukan cocrystal dapat menjadi strategi efektif untuk meningkatkan kelarutan obat golongan flavonoid seperti kuersetin. Metode slurry terbukti lebih unggul dibanding metode penguapan pelarut, baik dari segi pembentukan fase kristal baru maupun peningkatan kelarutan.

Peningkatan kelarutan albendazol (ABZ), obat anthelmintik golongan benzimidazol yang diklasifikasikan sebagai obat BCS kelas II, yaitu obat dengan permeabilitas tinggi namun kelarutan rendah. Rendahnya kelarutan ABZ menyebabkan laju disolusi yang lambat dan berdampak pada rendahnya bioavailabilitas ketika digunakan secara oral. Oleh karena itu, formulasi alternatif diperlukan untuk mengatasi keterbatasan tersebut. Salah satu pendekatan yang dievaluasi dalam penelitian ini adalah pembentukan kristal multikomponen (multicomponent crystal) dengan DL-asam malat (MAL) menggunakan metode solvent-drop grinding (SDG). Pemilihan MAL sebagai pembentuk ko-kristal atau

garam didasarkan pada sifatnya sebagai asam karboksilat yang mampu berperan sebagai donor maupun akseptor hidrogen serta memungkinkan terbentuknya interaksi ionik atau ikatan hidrogen dengan gugus imidazol pada ABZ.

Langkah awal berupa analisis kurva kelarutan fasa menunjukkan tipe Bs, yang mengindikasikan terbentuknya fasa padat baru ketika konsentrasi MAL meningkat. Hal ini menjadi indikator awal bahwa interaksi non-kovalen antara ABZ dan MAL telah terjadi. Selain itu, hasil pengamatan morfologi kristal setelah rekristalisasi memperlihatkan perubahan bentuk kristal dibandingkan bahan murninya, yang semakin memperkuat dugaan terbentuknya kristal multikomponen. Karakterisasi lebih lanjut menggunakan difraksi sinar-X serbuk (PXRD) menunjukkan munculnya puncak-puncak difraksi baru dan hilangnya beberapa puncak karakteristik ABZ maupun MAL. Temuan ini membuktikan terjadinya perubahan struktur kristal dan pembentukan fasa baru. Analisis FTIR juga memperlihatkan pergeseran bilangan gelombang pada gugus fungsi tertentu, terutama pada gugus NH, C=O, dan OH, yang mendukung adanya interaksi ionik atau ikatan hidrogen antara ABZ dan MAL dalam struktur kristal baru.

Uji kelarutan yang dilakukan pada berbagai media menunjukkan bahwa kristal multikomponen ABZ-MAL memberikan peningkatan kelarutan yang signifikan dibandingkan ABZ murni. Peningkatan tertinggi terjadi dalam medium air di suhu ruang, yaitu hingga 115 kali lipat, sementara peningkatan kelarutan pada pH fisiologis (pH 1,2; 4,5; 6,8) juga menunjukkan perbaikan bermakna meskipun variasinya dipengaruhi tingkat ionisasi ABZ. Kondisi paling rendah terjadi di pH 1,2 karena pada kondisi tersebut ABZ sudah mudah terionisasi sehingga peningkatan tidak sedrastis medium lainnya.

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pembentukan kristal multikomponen dengan DL-asam malat melalui metode SDG terbukti efektif dalam meningkatkan kelarutan ABZ. Meski demikian, penelitian ini belum mengonfirmasi apakah struktur yang terbentuk merupakan garam atau ko-kristal, sehingga diperlukan analisis lanjutan menggunakan single-crystal X-ray diffraction untuk menentukan struktur definitif dan stoikiometri interaksi komponen.

Rendahnya kelarutan dan laju disolusi pirimetamin (PIR), suatu obat antimalaria yang termasuk golongan obat dengan kelarutan buruk dalam air. Kelarutan yang rendah berpengaruh langsung terhadap ketersediaan hayati sediaan oral, sehingga diperlukan strategi formulasi yang mampu meningkatkan kelarutan tanpa mengubah aktivitas farmakologisnya. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah pembentukan ko-kristal PIR dengan asam fumarat (FUM) menggunakan teknik solvent-drop grinding, yaitu metode sederhana dan ramah lingkungan karena membutuhkan jumlah pelarut yang relatif sedikit. Pemilihan FUM sebagai ko-former didasarkan pada kemampuannya membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa aktif dan sering digunakan dalam peningkatan sifat fisikokimia obat.

Tahap awal karakterisasi berupa uji kelarutan fasa menunjukkan profil tipe Bs, yang mengindikasikan terjadinya pembentukan fasa padatan baru akibat interaksi antara PIR dan FUM. Nilai kelarutan PIR meningkat hingga konsentrasi FUM tertentu sebelum mencapai titik jenuh dan mengendap, menunjukkan adanya pembentukan ko-kristal. Hasil karakterisasi lanjutan melalui mikroskop polarisasi menunjukkan perubahan habit kristal campuran PIR-FUM dibandingkan bentuk kristal masing-masing komponen. Perubahan morfologi ini sejalan dengan terbentuknya struktur kristal baru. Bukti lebih kuat diperoleh melalui difraksi sinar-X serbuk (PXRD) yang memperlihatkan hilangnya beberapa puncak khas PIR dan FUM serta munculnya puncak-puncak baru pada ko-kristal. Hal ini menunjukkan bahwa PIR dan FUM telah berinteraksi dan membentuk struktur kristal dengan susunan molekuler baru. Spektroskopi FTIR juga menunjukkan pergeseran beberapa bilangan gelombang, terutama pada gugus C=O FUM, yang mengindikasikan adanya interaksi intermolekuler berupa ikatan hidrogen dalam struktur ko-kristal.

Efek pembentukan ko-kristal terhadap sifat fisikokimia obat ditunjukkan melalui uji kelarutan dan disolusi. Hasil menunjukkan bahwa ko-kristal PIR-FUM mengalami peningkatan kelarutan yang

signifikan terutama dalam media air dan larutan dapar pH 6,8 masing-masing sebesar 21 kali dan 14 kali lipat dibandingkan PIR murni. Peningkatan ini menunjukkan bahwa modifikasi bentuk padatan melalui ko-kristalisasi dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut secara efektif. Profil disolusi in vitro juga mendukung hasil kelarutan, di mana ko-kristal PIR-FUM menunjukkan laju disolusi lebih tinggi dibandingkan PIR murni terutama pada pH fisiologis (6,8), sehingga berpotensi memberikan peningkatan absorpsi obat di saluran cerna. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pembentukan ko-kristal PIR-FUM berhasil meningkatkan kelarutan dan laju disolusi PIR. Perubahan ini dapat dikaitkan dengan perubahan struktur kristal melalui interaksi intermolekuler yang terjadi pada ko-kristal yang terbentuk. Teknik ini dapat menjadi salah satu pendekatan yang berpotensi diterapkan dalam pengembangan formulasi obat-obat dengan kelarutan rendah.

Tabel 1. Ringkasan Review

No	Judul, Nama Penulis, Tahun Terbit	Permasalahan	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kelebihan Dan Kekurangan
1.	Judul: Modifikasi Kelarutan Obat BCS Kelas II Piroksikam Melalui Sistem <i>Cocrystal</i> Menggunakan Koformer Hidrofilik. Nama Penulis: Mar'atus Sholikhah ¹ dan Sarmadi ² Tahun Terbit: 2025.	Kurangnya kelarutan obat piroksikam, obat antiinflamasi non-steroid (AINS) yang termasuk dalam kategori BCS Kelas II. Rendahnya kelarutan obat tersebut dapat menyebabkan ketidakefektifan penyerapan obat sehingga mempengaruhi efek terapi dari obat piroksikam.	Penelitian ini bertujuan untuk memodifikasi struktur obat piroksikam dengan sistem <i>cocrystal</i> sehingga dapat meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas serta dosis dari obat piroksikam.	Penelitian ini bersifat eksperimental pembuatan <i>cocrystal</i> dengan evaluasi kuantitatif dan kualitatif untuk menilai efek dari modifikasi fisik terhadap karakteristik piroksikam.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa modifikasi struktur obat piroksikam berhasil mengubah karakteristik piroksikam. Dilihat dari penurunan titik lebur dan pergeseran puncak FTIR menandakan terjadinya perubahan struktur, terutama pada peningkatan gugus hidrofil dan kemampuannya untuk membentuk sistem <i>cocrystal</i> yang lebih baik.	Kelebihan dari penelitian ini yaitu penggunaan metode <i>cocrystalis</i> i dan berbagai teknik karakterisasi yang mendukung sehingga dapat meningkatkan sifat fisikokimia piroksikam. Kekurangan dalam penelitian ini yaitu belum ada studi langsung yang membahas mengenai bioavailabilitas dan efektivitas klinis dari <i>cocrystal</i> , serta belum dilakukan uji stabilitas jangka panjang.
2.	Judul: Quercetin-Glycolic Acid <i>Cocrystalization</i> Using Solvent Evaporation and Slurry Methods.	Permasalahan dalam penelitian ini adalah bahwa kuersetin memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air	penelitian ini bertujuan untuk membentuk <i>cocrystal</i> kuersetin-asam glikolat (KR-AG), membandingkan	Penelitian bersifat eksperimental dengan pembuatan <i>cocrystal</i> menggunakan dua metode,	Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan fase kristal baru yang menandakan terbentuknya	Kelebihan penelitian ini adalah penggunaan dua metode pembentukan <i>cocrystal</i> , karakterisasi yang

No	Judul, Nama Penulis, Tahun Terbit	Permasalahan	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kelebihan Dan Kekurangan
	Nama penulis: Kuni Z. Barikah1, Yudi Wicaksono1, Budipratiwi Wisudyaningih Tahun terbit: 2024.	sehingga bioavailabilitasnya rendah	n efektivitas dua metode pembuatan <i>cocrystal</i> tersebut, serta menentukan perbandingan molar (1:1 atau 1:2) yang paling optimal dalam meningkatkan kelarutan kuersetin.	yaitu penguapan pelarut dan slurry, masing-masing dengan rasio molar 1:1 dan 1:2. Karakterisasi dilakukan menggunakan XRPD, DSC, dan uji kelarutan jenuh.	<i>cocrystal</i> paling optimal terjadi pada perbandingan molar 1:2, terutama dengan metode slurry. Data XRPD menunjukkan munculnya puncak difraksi baru, sedangkan analisis DSC memperlihatkan puncak endotermik baru yang mengonfirmasi terbentuknya fase padat baru. Uji kelarutan menunjukkan bahwa <i>cocrystal</i> KR-AG dengan metode slurry perbandingan 1:2 memiliki kelarutan tertinggi, yaitu sekitar dua kali lebih besar dibanding kuersetin murni. Metode penguapan pelarut masih kurang optimal, sehingga fase padat tersebut belum dapat terdeteksi dengan jelas pada analisis termal	lengkap, serta data kelarutan yang jelas menunjukkan peningkatan signifikan. Kekurangannya yaitu rasio molar yang diuji terbatas, tidak ada analisis morfologi kristal, belum dilakukan uji stabilitas maupun bioavailabilitas in vivo, dan belum ada studi disolusi yang lebih komprehensif.
3.	Judul: Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Malat. Nama Penulis: Fikri	peningkatan kelarutan albendazol dengan metode dispersi padat menghasilkan bentuk amorf yang tidak stabil. oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk	Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan albendazol melalui pembentukan kristal multikomponen dengan variasi konsentrasi 0,1;	Pembuatan dan karakterisasi pembentukan kristal multikomponen ABZ-MAL sebagai upaya untuk memperbaiki kelarutan albendazol	Prediksi awal pembentukan kristal multikomponen dengan membuat kurva kelarutan fasa ABZ di dalam variasi larutan MAL dan pengamatan	Kelebihan dari penelitian ini yaitu pembentukan kristal multikomponen dengan metode <i>solvent-drop grinding</i> (SDG) sangat sederhana, murah, dan tidak membutuhkan

No	Judul, Nama Penulis, Tahun Terbit	Permasalahan	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kelebihan Dan Kekurangan
	Alatas, Fahmi Abdul Azizsidiq, Titta Hartiyana Sutarna, Hestyari Ratih, dan Sundani Nurono Soewandhi. Tahun Terbit: 2020.	meningkatkan kelarutan albendazol.	0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; dan 0,7 M larutan MAL.	dapat dibuat dengan metode solvent-drop grinding dengan campuran aseton-etanol (9:1) sebagai pelarut dan mampu meningkatkan kelarutan albendazol.	morfologi kristal setelah rekristalisasi di dalam campuran pelarut aseton-etanol (9:1) mengindikasikan terbentuknya kristal multikomponen berupa ko-kristal atau garam ABZ-MAL. Karakterisasi hasil SDG campuran ABZ-MAL dengan menggunakan metode difraksi sinar-X serbuk dan Fourier transform infrared (FTIR) menunjukkan terbentuknya kristal multikomponen ABZ-MAL. Kristal multikomponen ABZ-MAL memiliki kelarutan lebih baik daripada albendazol murni di dalam pelarut air, larutan dapar pH 1,2, 4,5, dan 6,8.	peralatan kompleks, sehingga mudah direplikasi di laboratorium lain. penelitian ini juga menggunakan rangkaian karakterisasi yang lengkap memberikan bukti kuat bahwa kristal multikomponen ABZ-MAL benar-benar terbentuk. kekurangan dalam penelitian ini belum dapat memastikan ikatan yang terjadi antara ABZ dan MAL, sehingga lebih lanjut dapat dilakukan penentuan struktur kristal menggunakan metode difraksi sinar-X kristal tunggal (single-crystal X-ray diffraction) untuk mengetahui bentuk padatan kristal multikomponen sekaligus rasio stoikiometrianya.
4.	Judul: Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin-Asam Fumarat Terhadap Laju Disolusinya. Nama Penulis: Riskia Putri	rendahnya kelarutan pirimetamin (PIR) dalam air yang menyebabkan bioavailabilitasnya rendah, sehingga membatasi efektivitas obat ini dalam pengobatan	Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan ko-kristal pirimetamin (PIR) dengan asam fumarat(FUM) terhadap kelarutan dan	Penelitian ini menggunakan metode penggilingan basah dengan menggunakan campuran pelarut aseton:air(1:1). Karakterisasi ko-kristal dilakukan	Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan ko-kristal pirimetamin dengan asam fumarat (PIR-FUM) dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi	Kelebihan dari penggunaan ko-kristal PIR-FUM meliputi peningkatan signifikan dalam kelarutan dan laju disolusi pirimetamin, yang dapat meningkatkan bioavailabilitas

No	Judul, Nama Penulis, Tahun Terbit	Permasalahan	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kelebihan Dan Kekurangan
	Peratiwi, Fikri Alatas, Fani Wahyuni, Rani Sugandi, Hestiary Ratih, Faizal Hermanto. Tahun Terbit: 2016.	penyakit seperti malaria, HIV, dan toksoplasmosis. Permasalahan ini penting karena kelarutan dan laju disolusi yang buruk berkontribusi pada rendahnya penyerapan obat di saluran cerna, yang pada akhirnya mempengaruhi keberhasilan terapi.	laju disolusi pirimetamin	dengan metode difraksi sinar-X serbuk, spektrofotometri infra merah, dan mikroskopik. Uji kelarutan dan uji laju disolusi dilakukan di dalam media air dan larutan dapar pH 1,2; 4,5; dan 6,8. Pola difraksi sinar-X serbuk hasil penggilingan basah berbeda dengan pola difraksi komponen-komponen murninya yang mengindikasikan terbentuknya ko-kristal PIR-FUM.	pirimetamin secara signifikan. Karakterisasi dengan difraksi sinar-X, FTIR, dan mikroskopis membuktikan terbentuknya ko-kristal. Kelarutan PIR-FUM dalam air meningkat hingga 14 kali lipat dan dalam pH 6,8 meningkat 21 kali lipat dibandingkan pirimetamin murni. Selain itu, laju disolusi ko-kristal lebih tinggi daripada pirimetamin murni, terutama pada pH 6,8, di mana terjadi peningkatan sebesar 46,46% pada menit ke-60	obat dan efektivitas terapeutik tanpa mengubah aktivitas farmakologinya. Selain itu, metode pembuatan menggunakan penggilingan basah yang ramah lingkungan dan relatif mudah dilakukan. Namun, kekurangan dari metode ini meliputi potensi ketidakstabilan terhadap kondisi lingkungan seperti kelembapan dan suhu, yang dapat mempengaruhi kestabilan ko-kristal selama penyimpanan. Selain itu, proses karakterisasi dan reproduksi ko-kristal mungkin memerlukan peralatan dan teknik yang cukup kompleks dan mahal, serta membutuhkan kontrol ketat dalam proses produksi agar hasil yang konsisten diperoleh

KESIMPULAN

Analisis empat penelitian membuktikan bahwa cocrystalisasi dan kristal multikomponen adalah pendekatan yang sangat efektif untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, dan bioavailabilitas obat BCS Kelas II. Kunci keberhasilannya terletak pada pemilihan koformer hidrofilik yang membentuk struktur kristal baru dengan energi kisi rendah. Dengan potensi peningkatan kelarutan yang signifikan (hingga lebih dari 100 kali lipat), teknik ini merupakan strategi formulasi yang menjanjikan untuk meningkatkan efektivitas terapi sediaan farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abrahamsson, B., Butler, J., Cristofolletti, R., Kostewicz, E., Saal, C. dan Reppas, C. (2022). Jennifer Dressman-40 years of Oral Drug Absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 111(1) : 14-17.
- Alatas, F., Azizsidig, F. A., Sutarna, T. H., Ratih, H. dan Soewandhi, S. N. (2020). Perbaikan Kelarutan Albendazol melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Malat: Improvement Of Albendazole Solubility Through Multicomponent Crystal Formation With Malic Acid. *Jurnal Farmasi Galenika*. 6(1) : 455-753.
- Barikah, K. Z. A., Wicaksono, Y. dan Wisudyaningsih, B. (2024). Quercetin-Glycolic Acid Cocrysalization Using Solvent Evaporation and Slurry Methods. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 11(3) : 305-312.
- Buddhadev, S.S. dan Garala, K.C (2021). Kokristal farmasi—sebuah tinjauan. *MDPI*. 62(1) : 14.
- Guo, Minshan, Sun, Xiaojie, Chen, Jiahui, Cai dan Ting. (2021). Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 11(8) : 2537–2564.
- Peratiwi, R. P., Alatas, F., Wahyuni, F., Sugandi, R., Ratih, H. dan Hermanto, F. (2016). Pengaruh pembentukan ko-kristal pirimetamin-asam fumarat terhadap kelarutan dan laju disolusinya. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 4(1) : 31-36.
- Sholikhah, M. A. dan Sarmadi. (2025). Modifikasi Kelarutan Obat BCS Kelas II Piroksikam Melalui Sistem Kokristal Menggunakan Koformer Hidrofilik. *Jurnal Kesehatan Farmasi Nusantara*. 1(1) : 7-12.