

REVIEW: THE EFFECT OF COCRYSTAL FORMATION USING CARBOXYLIC ACID COFORMER WITH SOLVENT EVAPORATION AND SOLVENT DROP GRINDING METHODS ON BIOAVAILABILITY OF ACTIVE SUBSTANCES

**Rival Ferdiansyah¹, Seno Aulia Ardiansyah², Revika Rachmaniar¹,
Indriani Yuniar¹**

¹ Departemen Farmasetika, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Jl. Soekarno-Hatta No.354, Batununggal, Kota Bandung, Jawa Barat 40266

² Departemen Farmakologi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Jl. Soekarno-Hatta No.354, Batununggal, Kota Bandung, Jawa Barat 40266

Corresponding author: Indriani Yuniar (indrianiyuniar61@gmail.com)

ARTICLE HISTORY

| Received: 9 September 2020

| Revised: 4 January 2021

| Accepted: 8 January 2021

Abstract

Solubility is an important physicochemical factor affecting the bioavailability and effectiveness of drug therapy. About 40% or more of the available drug candidates have low solubility in water so that the solubility of the active substance needs to be increased so that its bioavailability is also increased, one of which is by means of the cocrystallization technique. In this study, a review will be presented related to the effect of cocrystal formation of active substances that have low water solubility using a carboxylic acid coformer with the solvent evaporation and solvent drop grinding methods on increasing bioavailability. Active substances that have been successfully made cocrystal with increased bioavailability using a carboxylic acid coformer with the solvent evaporation method are apixaban, aceclofenac, chlorbipram, telmisartan, paliperidone, and metronidazole, while the solvent drop grinding method includes ketoconazole, meloxicam, dipfluzine, gallic acid, and itraconazole. Based on literature review, it can be concluded that the formation of cocrystal using a carboxylic acid coformer using the solvent evaporation and solvent drop grinding methods has the potential to increase the bioavailability of active substances. The increase occurs due to the formation of hydrogen bonds between the active substance and the coformer as well as the presence of a new crystal phase which indicates the cocrystal has been formed and indicates an increase in solubility so that its bioavailability also increases.

Key words: Bioavailability, cocrystal, carboxylic acid group coformers, solvent drop grinding, solvent evaporation.

REVIEW: PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL MENGUNAKAN KOFORMER ASAM KARBOKSILAT DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION* DAN *SOLVENT DROP GRINDING* TERHADAP BIOAVAILABILITAS ZAT AKTIF

Abstrak

Kelarutan merupakan faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapi obat. Sekitar 40% atau lebih dari kandidat obat yang tersedia memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga kelarutan dari zat aktif perlu ditingkatkan agar bioavailabilitasnya ikut meningkat, salah satunya dengan cara teknik kokristalisasi. Dalam studi ini akan dikemukakan *review* terkait pengaruh pembentukan kokristal zat aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air menggunakan koformer golongan asam karboksilat dengan metode *solvent evaporation* dan *solvent drop grinding* terhadap peningkatan bioavailabilitas. Zat aktif yang berhasil dibuat kokristal dengan peningkatan bioavailabilitas menggunakan koformer golongan asam karboksilat dengan metode *solvent evaporation* yaitu apixaban, *aceclofenac*, klorbipram, telmisartan, paliperidon, dan metronidazol, sedangkan untuk metode *solvent drop grinding* diantaranya ketokonazol, meloksikam, dipfluzin, asam galat, *gliclazid*, dan itrakonazol. Berdasarkan kajian pustaka, dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal menggunakan koformer golongan asam karboksilat dengan metode *solvent evaporation* dan *solvent drop grinding* berpotensi meningkatkan bioavailabilitas zat aktif. Peningkatan terjadi karena terbentuk ikatan hidrogen antara zat aktif dengan koformernya serta adanya fase kristal baru yang menandakan kokristal telah terbentuk dan mengindikasikan peningkatan kelarutan sehingga bioavailabilitasnya ikut meningkat.

Kata kunci: Bioavailabilitas, kokristal, koformer golongan asam karboksilat, kokristal, *solvent drop grinding*, *solvent evaporation*.

Pendahuluan

Pemberian obat secara oral adalah rute pemberian yang paling sering digunakan untuk sistem penghantaran obat karena kemudahan, kepraktisan, dan penerimaan pasien, terutama pada kasus dosis berulang untuk terapi kronis.^{1,2} Namun, tantangan pemberian sediaan oral terletak pada rendahnya bioavailabilitas. Penyebab paling umum bioavailabilitas rendah dikaitkan dengan kelarutan yang buruk.³ Kelarutan merupakan faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi penyerapan dan efektivitas terapi obat. Sekitar 40% atau lebih dari kandidat obat yang tersedia memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga kurang cocok untuk pemberian oral karena akan lebih lambat diserap. Zat aktif yang memiliki kelarutan rendah di dalam air seringkali menunjukkan bioavailabilitas rendah sehingga memiliki efek terapeutik yang kurang efektif.

Kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah dari suatu zat aktif adalah kendala utama selama pengembangan obat baru. Oleh sebab itu, zat aktif yang sukar larut dalam air perlu ditingkatkan kelarutannya agar bioavailabilitasnya ikut meningkat. Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dari zat aktif, salah satu yang menarik dan sederhana yang baru-baru ini dapat dikembangkan dalam bidang ilmu bahan dan rekayasa kristal adalah kokristalisasi untuk menghasilkan kokristal.⁴

Kokristal merupakan molekul multikomponen yang terdiri dari zat aktif dan koformer yang berinteraksi melalui interaksi nonkovalen.⁵ Kokristal menarik banyak perhatian karena keuntungannya yang ramah lingkungan serta dapat digunakan untuk memodifikasi sifat fisikokimia zat aktif seperti meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas beberapa kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa murninya, meningkatkan disolusi, dan stabilitas.⁶ Kokristal juga dapat digunakan untuk memperbaiki sifat penting lain dari zat aktif seperti laju alir, kompresibilitas, dan higroskopisitas.⁷ Berdasarkan hal tersebut *review* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal dengan metode *solvent evaporation* dan *solvent drop grinding* yang menggunakan koformer turunan asam karboksilat terhadap peningkatan bioavailabilitas zat aktif yang memiliki kelarutan rendah di dalam air.

Kokristalisasi

Kokristalisasi adalah proses pembentukan kokristal yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu zat aktif. Kokristal merupakan material padat, terdiri dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda dengan dihubungkan oleh ikatan antar molekul seperti ikatan hidrogen dan *Van der Waals*.⁴ Produk kokristal mengandung satu dari komponen kokristal sebagai zat aktif dan komponen lainnya disebut koformer.⁸ Syarat zat aktif yang digunakan dalam kokristalisasi agar dapat membentuk suatu kokristal harus memiliki gugus yang mampu berikatan secara nonkovalen dengan koformer. Diantara ikatan nonkovalen, ikatan hidrogen adalah ikatan yang paling umum dalam pembentukan kokristal. Kokristal dapat dibentuk dengan beberapa metode, diantaranya metode pelarutan (metode evaporasi, metode reaksi kristalisasi, metode pendinginan), dan metode penggilingan/*grinding* (*dry grinding* dan *solvent drop grinding*).⁸ Keuntungan dari pembentukan kokristal adalah dapat memperbaiki sifat fisikokimia seperti kelarutan dan disolusi dari zat aktif yang sukar larut air. Selain itu, kokristal memiliki potensi untuk meningkatkan bioavailabilitas yang beberapa kali lipat lebih tinggi daripada senyawa murninya.⁹

Bioavailabilitas adalah suatu ukuran kecepatan dan jumlah zat aktif yang berada dalam sirkulasi sistemik dan mampu mencapai tempat aksi.¹⁰ Dalam farmakologi, bioavailabilitas digunakan untuk menggambarkan fraksi dari dosis obat yang mencapai sirkulasi sistemik yang merupakan salah satu bagian dari aspek farmakokinetik obat. Selain itu, studi bioavailabilitas berguna dalam menetapkan pengaruh perubahan sifat fisikokimia bahan obat dan pengaruh produk obat (bentuk sediaan). Adapun parameter-parameter farmakokinetik yang berguna pada penentuan bioavailabilitas antara lain T_{maks} yaitu waktu konsentrasi plasma mencapai puncak dapat disamakan dengan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimum setelah pemberian obat, C_{maks} menunjukkan konsentrasi obat maksimum dalam plasma setelah pemberian secara oral, dan AUC yaitu suatu ukuran dari jumlah bioavailabilitas suatu obat. AUC mencerminkan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik.¹¹

Banyak zat aktif yang berhasil dibentuk kokristal, contohnya telmisartan, klorbipram, metronidazol, *aceclofenac*, ketokonazol, meloksikam, dan lain-lain seperti yang tercantum pada tabel I dan tabel II. Semua zat aktif yang dibentuk kokristal tersebut mengalami peningkatan bioavailabilitas. Bioavailabilitas zat aktif yang diberikan secara oral sangat bergantung terutama pada kelarutan dimana mekanismenya dengan cara menurunkan energi kisi dan atau meningkatkan afinitas pelarut.¹² Hanya zat aktif yang larut air yang dapat diabsorpsi oleh membran sel untuk mencapai target aksi obat. Suatu zat aktif harus mempunyai kelarutan dalam air agar memberikan efek terapi. Apabila kelarutan zat aktif meningkat maka penyerapan obat lebih cepat sehingga dapat menghasilkan suatu efek terapeutik yang diharapkan.

Koformer

Molekul yang menjadi agen kokristalisasi disebut juga dengan koformer. Koformer dapat berupa molekul obat yang potensial atau eksipien dengan berat molekul rendah. Koformer berfungsi dalam membantu peningkatan kelarutan zat aktif dimana apabila kelarutan zat aktif meningkat maka bioavailabilitasnya pun akan meningkat. Koformer dalam pembentukan kokristal harus memiliki sifat tidak toksik, inert secara farmakologi, dapat mudah larut dalam air, mampu berikatan secara nonkovalen contohnya ikatan hidrogen dengan zat aktif, mampu meningkatkan kelarutan zat aktif dalam air, kompatibel secara kimia dengan zat aktif, dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan zat aktif.¹³ Pemilihan koformer juga terbatas, hanya yang ditetapkan oleh FDA (*Food and Drug Administration*). Koformer yang sering digunakan dalam kokristalisasi diantaranya golongan karbohidrat (sakarum), asam karboksilat (asam fumarat, asam suksinat, asam tartrat, dan lain-lain), alkohol, amida, dan asam amino.^{14,15} Pada *review* ini koformer yang digunakan adalah koformer turunan asam karboksilat. Koformer turunan asam karboksilat digunakan sebagai bahan pembentuk kokristal akibat kemampuannya sebagai donor maupun akseptor dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan zat aktif yang bersifat asam, basa, maupun netral.¹⁶ Koformer asam karboksilat umumnya terdaftar oleh FDA (*Food and Drug Administration*) sebagai GRAS (*generally reconized as safe*) yang dianggap aman. Asam karboksilat yang sering digunakan untuk membentuk kokristal di antaranya asam oksalat pada kokristal apixaban,⁵ asam galat pada kokristal *aceclofenac* dan kokristal metronidazol,^{18,22} asam gentisat pada kokristal klorbipram dan kokristal telmisartan,^{19,20} asam para hidroksibenzoat pada kokristal paliperidon,²¹ asam glutarat pada kokristal telmisartan, kokristal meloksikam, dan kokristal asam galat,^{23,28,29} asam salisilat pada kokristal klorbipram dan kokristal meloksikam,^{19,28} asam para aminobenzoat pada kokristal ketokonazol,²⁵ aspirin pada kokristal meloksikam,²⁶ asam benzoat pada kokristal dipfluizin dan kokristal meloksikam,^{27,28} *1-hydroxy-2-naphthoic acid*, *4-hydroxybenzoic acid*, asam maleat, *L-malic acid*, dan *DL-malic acid* pada kokristal meloksikam,²⁸ asam suksinat pada kokristal meloksikam dan kokristal *gliclazid*,^{28,30} asam malat pada kokristal *gliclazid*,³⁰ dan asam adipat pada kokristal itrakonazol.³¹

Metode Kokristalisasi

Secara umum metode pembentukan kokristal yang sudah sering digunakan adalah metode penguapan (*evaporation*) dan penggilingan (*grinding*).¹⁷ Dari kedua metode umum tersebut berkembang metode-metode seperti metode *slurry*, metode reaksi kristalisasi, metode *dry grinding*, metode pendinginan, metode *solvent evaporation*, dan metode *solvent drop grinding*. Akan tetapi, metode yang paling banyak digunakan dalam pembentukan kokristal untuk meningkatkan bioavailabilitas suatu zat aktif yang memiliki keterbatasan kelarutan adalah *solvent evaporation* dan metode *solvent drop grinding*. Kedua metode ini memiliki kelebihan yaitu sederhana, lebih ekonomis, ramah lingkungan, mudah dilakukan, dan efisien.¹⁷

A. Metode Solvent Evaporation

Metode *solvent evaporation* merupakan metode dasar yang digunakan pada kebanyakan metode kokristalisasi. Metode ini banyak dipilih karena dianggap cukup mudah dimana prinsipnya adalah mencampurkan zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian diuapkan hingga keadaan lewat jenuh dan dihasilkan kokristal. Kokristal merupakan residu hasil penguapan tersebut.¹⁷

Tabel 1. Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode *Solvent Evaporation*

Zat Aktif	Koformer	Peningkatan Bioavailabilitas			Referensi
		C _{maks}	AUC	T _{maks}	
Apixaban	Asam oksalat	2,7 kali	2,7 kali	2,33 jam	(5)
<i>Aceclofenac</i>	Asam galat	1,6 kali	1,77 kali	2 jam	(18)
Klorbipram	Asam gentsiat	1,6 kali	1,6 kali	1,7 – 2,5 jam	(19)
Telmisartan	Asam maleat	1,56 kali	2,07 kali	-	(20)
Paliperidon	Asam para hidroksibenzoat	1,33 kali	1,33 kali	24 jam	(21)
Telmisartan	Asam gentsiat	1,3 kali	2 kali	-	(20)
Metronidazol	Asam galat	-	1,3 kali	1,92 jam	(22)
Telmisartan	Asam glutarat	1,2 kali	1,4 kali	-	(23)
Klorbipram	Asam salisilat	1,2 kali	1,2 kali	1,7 – 2,5 jam	(19)

Pada metode ini kelarutan dari zat aktif dan koformer dalam pelarut yang digunakan memainkan peranan yang penting, artinya zat aktif dan koformer yang digunakan dalam pembentukan kokristal menggunakan metode *solvent evaporation* keduanya harus bisa larut dalam pelarut yang sama sehingga pemilihan pelarut harus sesuai dengan kelarutan dari zat aktif dan koformer karena apabila kelarutan keduanya tidak sama, maka salah satu bahan yang memiliki kelarutan rendah daripada yang lain akan mengendap.^{20,24} Pelarut yang digunakan bertindak sebagai katalis yang akan membantu mempercepat terbentuknya ikatan dalam kokristal, tetapi umumnya membutuhkan pelarut dalam jumlah besar.²⁴

Selama tahap penguapan, molekul dalam larutan diharapkan akan berikatan hidrogen karena ikatan hidrogen merupakan interaksi penting untuk pembentukan kokristal. Semua zat aktif yang telah dibentuk kokristal seperti apixaban, *aceclofenac*, klorbipram, telmisartan, paliperidon, dan metronidazol menunjukkan adanya pembentukan ikatan hidrogen dengan masing-masing koformernya dan adanya pembentukan fase kristal yang baru. Pembentukan fase kristal yang baru pada masing-masing zat aktif dapat memberikan peningkatan kelarutan sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya.⁵ Koformer yang terpilih dari masing-masing zat aktif merupakan koformer turunan asam karboksilat. Koformer turunan asam karboksilat memiliki gugus karboksil yang mampu berikatan hidrogen dengan zat aktif dalam pembentukan kokristal.^{5,21}

Contohnya pada kokristal apixaban – asam oksalat terdapat gugus amida dari apixaban yang dapat bertindak sebagai situs ikatan hidrogen untuk berinteraksi dengan gugus karboksil pada koformer. Koformer yang mengandung gugus karboksil dan hidroksil dapat digunakan untuk berinteraksi dengan apixaban sehingga dipilih asam oksalat sebagai koformer.⁵ Selain itu, kokristal apixaban – asam oksalat menunjukkan pembentukan fase kristal baru dan murni. Hasil dari uji bioavailabilitas juga menunjukkan bahwa bioavailabilitas oral apixaban dapat ditingkatkan melalui pembentukan kokristal apixaban – asam oksalat. Oleh karena itu, pengembangan formulasi baru dari apixaban dapat menarik perhatian dan penting untuk meningkatkan kelarutannya serta akibatnya dapat meningkatkan bioavailabilitas.⁵

Kokristal *aceclofenac* - asam galat mengkonfirmasi bahwa adanya pembentukan fase kristal yang baru dengan pola yang berbeda dari *aceclofenac* murni yang mengindikasikan terbentuknya formasi kokristal. Terjadi peningkatan bioavailabilitas pada kokristal *aceclofenac* - asam galat akibat dari peningkatan disolusi kokristal dimana

selain kelarutan, disolusi pun berkorelasi dengan bioavailabilitas. Apabila disolusi meningkat maka penyerapan obat akan semakin cepat sehingga efek farmakologi akan cepat tercapai. Peningkatan disolusi juga menandakan bahwa kelarutan dari kokristal meningkat.¹⁸

Klorbipram memiliki gugus amino pada struktur kimianya, dan koformer dengan gugus hidroksil serta gugus karboksil adalah pilihan pertama untuk mensintesis kokristal. Gugus amino pada klorbipram dapat berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan gugus karboksil dan gugus hidroksil dari koformer asam gentisat dan asam salisilat. Pada kokristal klorbipram juga membentuk fase kristal baru dengan beberapa puncak difraksi tajam yang tidak ada pada klorbipram murni yang berpotensi meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari klorbipram.¹⁹

Ikatan hidrogen terbentuk antara gugus nitrogen (*benzimidazole*) dari telmisartan dengan gugus karboksil dan hidroksil dari asam gentisat dan asam maleat, serta terbentuk juga fase kristal yang baru tanpa adanya pengotor pada kokristal telmisartan – asam gentisat dan kokristal telmisartan – asam maleat.²⁰ Pada kokristal telmisartan – asam glutarat menunjukkan adanya pola difraksi yang unik dan berbeda dari telmisartan murni yang menandakan bahwa kokristal telah terbentuk.²³ Hal tersebut mengindikasikan peningkatan kelarutan dimana berpotensi juga dalam meningkatkan bioavailabilitasnya.^{20,23}

Paliperidon memiliki satu gugus donor ikatan hidrogen dan tujuh gugus akseptor ikatan hidrogen. Oleh karena itu, kokristal dapat terbentuk dari kombinasi ini. Selain itu, pada kokristal paliperidon menunjukkan kemurnian dari fase kristal yang terbentuk. Peningkatan bioavailabilitas paliperidon juga disebabkan oleh peningkatan kelarutan paliperidon akibat pembentukan kokristal.²¹

Dua ikatan hidrogen terbentuk antara metronidazol – asam galat, dimana gugus hidroksil dan nitro dari metronidazol masing-masing bertugas sebagai donor dan akseptor ikatan hidrogen, sedangkan gugus hidroksil dan karboksil pada asam galat masing-masing adalah donor dan akseptor. Pembentukan kokristal metronidazol – asam galat menunjukkan adanya pembentukan kristal yang baru dengan pola yang berbeda dari metronidazol murni. Pengujian bioavailabilitas kokristal metronidazol – asam galat menegaskan bahwa kokristal metronidazol – asam galat dapat meningkatkan bioavailabilitas terutama sifat farmakokinetik dari senyawa murninya. Dengan demikian kokristal metronidazol – asam galat yang dibuat memiliki keunggulan dalam formulasi, hal ini menunjukkan bahwa pendekatan kokristalisasi dapat diterapkan dalam memodifikasi karakteristik farmakokinetik suatu zat aktif.²²

Berdasarkan tabel I menunjukkan adanya peningkatan bioavailabilitas dari semua zat aktif terutama untuk parameter C_{maks} dan AUC. Nilai parameter bioavailabilitas yaitu C_{maks} , AUC, dan T_{maks} sangat tergantung pada proses absorpsi obat di dalam tubuh. Umumnya apabila C_{maks} meningkat maka AUC pun akan meningkat sehingga memungkinkan semakin banyak jumlah zat aktif yang terabsorpsi. Pada parameter T_{maks} apabila nilai T_{maks} kecil berarti C_{maks} tercapai dengan cepat, sedangkan jika nilai T_{maks} besar berarti C_{maks} yang tercapai lama. Dalam hal ini kemungkinan faktor yang berpengaruh adalah pH dalam saluran pencernaan yang dapat menentukan derajat ionisasi suatu zat aktif dimana prinsip utamanya adalah hanya obat dalam bentuk tak terion yang dapat menembus membran sehingga dapat menimbulkan aktivitas farmakologi yang diharapkan. Jika pH lingkungan asam maka bentuk tak terion menjadi lebih banyak sehingga lebih mudah menembus membran mencapai sirkulasi sistemik. Perubahan pH dapat disebabkan oleh sekresi asam lambung yang berlebih. Setelah T_{maks} tercapai, absorpsi masih berjalan meskipun dengan laju yang lebih lambat. Pada sebagian besar obat, terdapat suatu hubungan antara efek farmakologi dengan konsentrasi obat dalam plasma. Nilai C_{maks} dapat menjadi petunjuk bahwa obat diabsorpsi dalam jumlah yang cukup untuk memberi efek terapeutik dan juga memberi petunjuk dari kemungkinan adanya kadar toksik obat.¹¹

Selain itu, peningkatan AUC menunjukkan bahwa obat yang tersedia dalam tubuh meningkat. Ini berarti bahwa obat terabsorpsi dengan baik. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi besar kecilnya nilai parameter bioavailabilitas adalah faktor sifat fisis obat seperti daya larut, ukuran partikel, luas permukaan obat dan stabilitas obat, faktor formulasi dimana untuk merancang suatu produk obat yang akan melepaskan zat aktif dalam bentuk yang paling banyak dalam sistemik harus mempertimbangkan jenis produk obat, sifat bahan tambahan dalam produk obat, dan sifat fisikokimia obat itu sendiri, serta faktor fisiologis hewan uji yang digunakan seperti waktu pengosongan lambung, waktu transit pada usus, motilitas usus. Jika pengosongan lambung lama, maka absorpsi obat akan tertunda sehingga T_{maks} menjadi besar. Jika waktu transit pada usus hanya sebentar atau motilitas usus cepat, maka proses absorpsi obat tidak terjadi dengan sempurna yang dapat mengakibatkan nilai AUC dan C_{maks} menjadi kecil.¹¹

B. Metode Solvent Drop Grinding

Metode *solvent drop grinding* sama dengan metode *dry grinding*. Metode ini dilakukan dengan cara mencampurkan secara bersamaan zat aktif dan koformernya yang ekuivalen dengan sejumlah kecil pelarut selama proses penggilingan.⁸ Metode *solvent drop grinding* dipilih karena metode ini hemat biaya dan hanya memerlukan beberapa tetes pelarut.

Tabel 2. Pembentukan Kokristal Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding*

Zat Aktif	Koformer	Peningkatan Bioavailabilitas			Referensi
		C_{maks}	AUC	T_{maks}	
Ketokonazol	Asam para aminobenzoat	8 kali	6,7 kali	1 jam	(25)
Meloksikam	Aspirin	4,6 kali	4,4 kali	4 jam	(26)
Dipfluzin	Asam benzoat	2,04 kali	2,8 kali	0,013 jam	(27)
Meloksikam	1-hydroxy-2-naphthoic acid	2 kali	1,6 kali	0,35 jam	(28)
Meloksikam	Asam salisilat	2 kali	1,5 kali	0,183 jam	(28)
Meloksikam	Asam suksinat	2 kali	1,4 kali	0,7 jam	(28)
Meloksikam	4-hydroxybenzoic acid	2 kali	1,3 kali	0,63 jam	(28)
Meloksikam	Asam glutarat	2 kali	1,2 kali	1,33 jam	(28)
Meloksikam	Asam maleat	2 kali,	1,2 kali	0,7 jam	(28)
Asam galat	Asam glutarat	-	1,86 kali	-	(29)
Gliclazid	Asam suksinat	1,65 kali	2 kali	4 jam	(30)
Meloksikam	L-malic acid	1,6 kali	1,2 kali	0,4 jam	(28)
Gliclazid	Asam malat	1,47 kali	1,9 kali	4 jam	(30)
Meloksikam	Asam benzoat	1,4 kali	1,2 kali	1,46 jam	(28)
Meloksikam	DL-malic acid	1,2 kali	1,1 kali	1,76 jam	(28)
Itrakonazol	Asam adipat	1,04 kali	1,1 kali	2,8 jam	(31)

Peningkatan bioavailabilitas pada metode *solvent drop grinding* dipengaruhi oleh energi mekanik dan pelarut. Energi mekanik seperti penggilingan mampu meningkatkan derajat kebebasan molekul sehingga dapat membuka konformasinya untuk saling berinteraksi. Penggilingan bersama dengan zat aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air akan menyebabkan modifikasi sifat padatan senyawa zat aktif sehingga kelarutan dan bioavailabilitas dari zat aktif akan meningkat. Proses penggilingan bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel. Pemilihan pelarut yang digunakan sangat penting yaitu harus mampu melarutkan setidaknya sebagian kecil dari komponen pembentuknya. Pelarut bertindak sebagai katalis yang dapat mempercepat pembentukan kokristal.³²

Adapun peningkatan bioavailabilitas dari segi koformer yang digunakan dan dari karakteristik kokristal yaitu koformer harus dapat membentuk ikatan hidrogen dengan zat aktif karena ikatan hidrogen merupakan ikatan penting dalam pembentukan kokristal dimana semakin banyak ikatan hidrogen maka kelarutan suatu zat akan semakin meningkat dan adanya pembentukan fase kristal baru yang dapat mengindikasikan peningkatan kelarutan dari zat aktif sehingga bioavailabilitasnya pun akan ikut meningkat.³³ Koformer asam karboksilat pada pembentukan kokristal merupakan koformer yang dipilih dari daftar GRAS (*generally reconized as safe*) yang memiliki donor dan akseptor ikatan hidrogen yang dapat membuat ikatan hidrogen dengan zat aktif.²⁰ Gugus fungsi asam karboksilat berperan penting pada pembentukan kokristal sebab keberadaannya yang luas pada berbagai macam obat. Dengan adanya komponen donor dan akseptor ikatan hidrogen pada senyawanya, pembentukan kokristal secara umum dapat terjadi.⁸

Pada kokristal ketokonazol – PABA (asam para aminobenzoat) terbentuk ikatan hidrogen antara gugus karboksil dan hidroksil yang berasal dari PABA dengan imidazol yang berasal dari ketokonazol. Dua ikatan hidrogen berkontribusi dalam pembentukan kokristal ketokonazol. Pembentukan kokristal ketokonazol menunjukkan adanya puncak difraksi baru yang menandakan terbentuknya kokristal. Kokristal yang terbentuk memiliki stabilitas yang baik dan dapat meningkatkan bioavailabilitas oral dari kokristal ketokonazol - PABA yang sejalan dengan peningkatan kelarutannya dibandingkan dengan ketokonazol murni.²⁵

Pada pembentukan kokristal meloksikam – aspirin mewakili pendekatan yang menjanjikan untuk menghasilkan bentuk kristal baru yang beragam dan dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dalam air, serta dapat memodifikasi bioavailabilitas terutama sifat farmakokinetiknya tanpa merusak ikatan yang terbentuk.²⁶ Gugus *azole* dari meloksikam serta gugus karboksilat dan gugus hidroksil dari koformer asam karboksilat berperan dalam pembentukan ikatan hidrogen. Selain itu, pembentukan kokristal meloksikam dengan koformer turunan asam karboksilat dapat meningkatkan absorpsi dari meloksikam. Peningkatan AUC berpotensi mengurangi waktu untuk mencapai konsentrasi terapeutik dan menghasilkan onset yang lebih cepat.^{26,28}

Pada kokristal dipfluzin gugus karboksil dari koformer asam benzoat mengandung donor ikatan hidrogen maupun akseptor yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan zat aktif sehingga berpotensi menghasilkan padatan kristal dengan peningkatan bioavailabilitas. Asam benzoat merupakan turunan asam karboksilat yang telah diketahui membentuk kokristal dengan beberapa zat aktif. Pembentukan kokristal yang diinduksi oleh energi mekanik akan terbentuk ikatan hidrogen kuat antara molekul dipfluzin dan asam benzoat. Efek penggerusan dapat ditingkatkan sehingga lebih banyak peluang terjadinya tumbukan pada molekul. Kokristal dipfluzin - asam benzoat dapat meningkatkan bioavailabilitas daripada dipfluzin bentuk murninya yang membuatnya menjadi bentuk padat baru.²⁷

Ikatan hidrogen terbentuk dari gugus karboksil dan gugus hidroksil yang berasal dari koformer asam malat dan asam suksinat dengan *gliclazid* yang dapat berfungsi sebagai donor maupun akseptor ikatan hidrogen. *Gliclazid* memiliki kelompok donor ikatan

hidrogen (-NH) dan akseptor (-CO dan -SO₂) sehingga menjadikannya sebagai molekul potensial untuk kokristalisasi. Pelarut yang digunakan pada pembentukan kokristal *gliclazid* – asam malat dan kokristal *gliclazid* – asam suksinat bertindak sebagai katalis dan diapakan selama proses penggilingan. Dua kristal baru yang ditemukan tersebut memiliki kelarutan yang relatif tinggi dan memiliki bioavailabilitas yang baik sehingga dapat digunakan untuk pengembangan formulasi zat aktif yang sulit larut dalam air.³⁰

Gugus karbonil dari asam galat terlibat dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan koformer asam glutarat. Gugus hidroksil merupakan satu-satunya donor ikatan hidrogen dalam asam glutarat. Hal ini dapat mengkonfirmasi terjadinya ikatan hidrogen antara gugus karbonil dalam asam galat dan gugus hidroksil dalam asam glutarat. Selain itu, terdapat juga fase kristal baru dengan puncak difraksi yang memiliki karakteristik baru dari kokristal asam galat – asam glutarat yang dapat berpotensi meningkatkan kelarutan sehingga dapat membantu dalam meningkatkan bioavailabilitasnya.²⁹

Pada pembentukan kokristal itrakonazol – asam adipat terdapat puncak difraksi yang berbeda dan tajam yang menandakan kokristal telah terbentuk. Ikatan hidrogen juga terbentuk hasil interaksi asam karboksilat dari koformer asam adipat dengan kelompok triazol dari itrakonazol dimana hasilnya meningkatkan kelarutan dari kokristal itrakonazol sehingga bioavailabilitasnya ikut meningkat.³¹

Semua zat aktif yang tercantum dalam tabel II menunjukkan adanya peningkatan bioavailabilitas terutama untuk parameter C_{maks} dan AUC. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya parameter C_{maks} , AUC, dan T_{maks} sangat tergantung pada proses absorpsi obat di dalam tubuh. Peningkatan C_{maks} dan AUC mampu meningkatkan absorpsi obat. Peningkatan C_{maks} dan AUC juga berpotensi mengurangi waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak (T_{maks}). T_{maks} dapat digunakan sebagai petunjuk untuk memperkirakan laju absorpsi. Apabila nilai T_{maks} menjadi lebih kecil berarti sedikit waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma puncak, dan sebaliknya apabila nilai T_{maks} besar maka perlu waktu cukup lama untuk mencapai konsentrasi plasma puncak.¹¹ Adanya peningkatan bioavailabilitas yang tidak signifikan bisa saja disebabkan karena absorpsi obat yang kurang baik sehingga memungkinkan obat yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik dalam jumlah yang sedikit. Tidak semua obat yang diberikan dapat terabsorpsi. Hal ini terjadi karena obat yang diberikan peroral harus melewati tempat absorpsi yaitu saluran cerna. Selain itu, obat juga dibawa oleh aliran darah untuk melalui organ hati. Tempat-tempat tersebut memungkinkan terjadinya kehilangan obat, misalnya karena dekomposisi pada saluran cerna serta terjadinya *first pass effect* pada hati.¹¹

Kesimpulan

Berdasarkan kajian pustaka, dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal menggunakan koformer golongan asam karboksilat dengan metode *solvent evaporation* dan *solvent drop grinding* berpotensi meningkatkan bioavailabilitas zat aktif. Peningkatan terjadi karena terbentuk ikatan hidrogen antara zat aktif dengan koformernya serta adanya fase kristal baru yang menandakan kokristal telah terbentuk dan mengindikasikan peningkatan kelarutan sehingga bioavailabilitasnya ikut meningkat.

Daftar Pustaka

1. Gaucher G, Satturwar P, Jones MC, Furtos A, Leroux JC. Polymeric Micelles for Oral Drug Delivery. *Eur J Pharm and Biopharm.* 2010;76(2): 147-58.
2. Xu W, Ling P, Zhang T. Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs. *J Drug Deliv.* 2013: 1-15.

3. Husni AIDP. Artikel Tinjauan: Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat. *Farmaka*. 2017;15(4): 49-57.
4. Zaini E, Halim A, Soewandhi SN, Setyawan D. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Kokristal Dengan Nikotinamid. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2011;5(4): 205-12.
5. Chen Y, Li L, Yao J, Ma Y, Chen JM, Lu TB. Improving the Solubility and Bioavailability of Apixaban via Apixaban-Oxalic Acid Cocrystal. *Crystal Growth & Design*. 2016;16: 2923-30.
6. Perlovich GL, Manin AN. Design of Pharmaceutical Cocrystal for Drug Solubility Improvement. *Russian J General Chem*. 2014;84(2): 407-14.
7. Lu J, Rohani S. Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal. *J Pharm Sci [Internet]*. 2010;99(9): 4042-47. Available from: <https://doi.org/10.1002/jps.22142>
8. Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An Overview. *Int J Pharm [Internet]*. 2011;419(1-2): 1-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.037>
9. Tomaszewska I, Karki S, Shur J, Price R, Fotaki N. Pharmaceutical Characterization and Evaluation Of Cocrystals: Importance Of In Vitro Dissolution Conditions and Type Of Coformer. *Int J Pharm*. 2013;453(2): 380-88.
10. Siswanto A, Achmad F, Akhmad KN, Sudiby M. Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2017;7(2): 112-19.
11. Shargel L., Wu-Pong S, Yu, ABC. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, edisi 5. (diterjemahkan oleh Fasich dan Suprapti, B). Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga. 2015. 384-386p, 453-460p, 460-465p.
12. Thakuria R, Delori A, Jones W, Lipert MP, Roy L, Hornedo NR. Pharmaceutical cocrystal and poorly soluble drugs. *Int J Pharm*. 2012;453(1): 380-88.
13. Triani F. Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Suksinat Sebagai Koformer [Skripsi]. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Ekstensi Farmasi Universitas Indonesia. 2012. 4-5.
14. Rizkianna. Pengaruh Metode Pembuatan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Tartrat Sebagai Koformer [Skripsi]. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Universitas Indonesia. 2012. 5-6.
15. Kothur RR, Swetha AS, Bondili NP. An Outline of Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-Crystal and Applications: A Review. *Int J Pharm Research and Development*. 2012;4(08): 84-92.
16. Alatas F, Azizsidq FA, Sutarna TH, Ratih H, Soewandhi SN. Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Malat. *Galenica J Pharm*. 2020;6(1): 114-23.
17. Permatasari D, Ramadhani S, Sopyan I, Muchtaridi. Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Kokristal. *Farmaka*. 2016;14(4): 98-115.
18. Verma S, Arum N., Basu SP. Improvement of solubility and bioavailability of aceclofenac using cocrystallization. *Drug Intervention Today*. 2019;11(1): 59-63.
19. Zhou J, Li L, Zhang H, Xu J, Huang D, Gong N, Han W, Yang W, Zhou Z. Crystal Structures, Dissolution and Pharmacokinetic Study on a Novel Phosphodiesterase-4 Inhibitor Chlorbipram Cocrystals. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;576: 1-39.
20. Haneef J, Arora P, Chadha R. Implication of Coformer Structural Diversity on Cocrystallization Outcomes of Telmisartan with Improved Biopharmaceutical Performance. *American Association Pharm Sci*. 2019;21(10): 1-11.

21. Thimmasetty J, Ghosh T, Nayak NS, Raheem A. Oral Bioavailability enhancement of Paliperidone by the use of Cocrystalization and Precipitation Inhibition. *J Pharm Innov.* 2020: 1-10.
22. Zheng K, Li A, Wu W, Qian S, Liu B. Preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluation of metronidazole-gallic acid cocrystal: A combined experimental and theoretical investigation. *J Molecular Structure.* 2019;1197: 727-35.
23. Chadha R, Bhandari S, Haneef J, Khullar S, Mandal S. Cocrystals of telmisartan: characterization, structure elucidation, in vivo and toxicity studies. *Royal Society Chem.* 2014;16: 8375–89.
24. Kotak U, Prajapati V, Solanki H, Jani G, Jha P. Co-Crystallization Technique Its Rationable and Recent Progress. *World J Pharm and Pharmaceutical Sci.* 2015;4(04): 1484-08.
25. Martin F, Pop M, Kacso I, Grosu IG, Miciaus M, Vodnar D, Lung I, Filip GA, Olteanu ED, Moldovan R, Nagy A, Filip X, Baldea I. Ketoconazole - p-aminobenzoic acid cocrystal: revival of an old drug by crystal engineering. *Molecular Pharm.* 2020: 1-47.
26. Cheney ML, Weyna DR, Shan N, Hanna M, Wojtas L, Zaworotko MJ. Coformer Selection in Pharmaceutical Cocrystal Development: a Case Study of a Meloxicam Aspirin Cocrystal That Exhibits Enhanced Solubility and Pharmacokinetics. *J Pharm Sci.* 2011;100(6): 2172-81.
27. Lin Y, Yang H, Yang C, Wang J. Preparation, Characterization, and Evaluation of Dipfluzine–Benzoic Acid Co-crystals with Improved Physicochemical Properties. *Pharm Res.* 2013: 1-13.
28. Weyna DR, Cheney ML, Hana M, Zaworotko MJ, Sava V, Song S, Ramos JRS. Improving Solubility and Pharmacokinetics of Meloxicam via Multiple - Component Crystal Formation. *Mol Pharmaceutics.* 2012;9: 2094-2102.
29. Xue N, Jia Y, Li C, He B, Yang C, Wang J. Characterizations and Assays of α -Glucosidase Inhibition Activity on Gallic Acid Cocrystals: Can the Cocrystals be Defined as a New Chemical Entity During Binding with the α -Glucosidase?. *Molecules MDPI.* 2020;25(1163): 1-13.
30. Chadha R, Rani D, Goyal P. Novel Cocrystals Of Glicazide: Characterization and Evaluation. *Royal Society Chem.* 2016: 1-19.
31. De Smet L, Saerens L, De Beer T, Carleer R, Adriaenssens, Bocxlaer JV, Vervaet C, Remon JP. Formulation of itraconazole nanococrystals and evaluation of their bioavailability in dogs. *Eur J Pharm and Biopharm.* 2014: 1-7.
32. Erlianti R, Darusman F, Effendi DH. Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kalarutan dan Laju Disolusi. In: *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba.* 2015. p. 671-79.
33. Sopyan I, Nurhayati D, Budiman A, Kurniawanyah IS. Peningkatan Laju Pelarutan dan Simvastatin melalui Penedekatan Nonkovalen Derivatif Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding*. In: *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference).* 2019. p. 25-33.