

# Peran Kokristal Pada Bahan Aktif Farmasi dalam Meningkatkan Stabilitas Obat

## Riwayat artikel:

Diterima: 20 Februari 2025

Direvisi: 31 Mei 2025

Diterbitkan: 27 Juni 2025

Raisya Salsabila<sup>1</sup>, Olivia Eka Putri<sup>1</sup>, Ghea Nadira Shinta<sup>1</sup>, Elsa Yunita Septiani<sup>1</sup>, Zalfa Dary Pernadi<sup>1</sup>, Muhamad Reza Pahlevi<sup>2\*</sup>, Garnadi Jafar<sup>2</sup>, Novaliana Devianti Sagita<sup>2</sup>

## Kata kunci:

Stabilitas API;

Kokristal;

Formulasi;

Stabilitas bahan aktif farmasi (API) merupakan aspek krusial dalam pengembangan obat karena memengaruhi efektivitas, keamanan, dan kualitas produk farmasi. Salah satu pendekatan inovatif untuk meningkatkan stabilitas API adalah melalui pembentukan kokristal, yang menggabungkan API dengan koformer menggunakan interaksi non-kovalen. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji metode pembentukan, karakterisasi, serta stabilitas kokristal berdasarkan tinjauan pustaka dari berbagai jurnal ilmiah. Metode penelitian dilakukan melalui analisis literatur terhadap teknik pembentukan kokristal, seperti grinding mekanis dan *hot melt extrusion*, serta karakterisasi menggunakan XRD, FTIR, dan DSC. Hasil penelitian menunjukkan bahwa stabilitas bahan aktif farmasi (API) dapat ditingkatkan secara signifikan melalui pembentukan kokristal. Pendekatan ini memungkinkan perbaikan sifat fisikokimia API, seperti stabilitas termal, kelarutan, dan bioavailabilitas, terutama di bawah berbagai kondisi penyimpanan. Pemilihan koformer yang tepat menjadi faktor kunci dalam menciptakan kokristal yang stabil, di mana interaksi molekuler antara API dan koformer berperan penting dalam meningkatkan ketahanan terhadap degradasi. Kesimpulannya, kokristal merupakan solusi strategis dalam formulasi farmasi modern yang mendukung inovasi dan kepatuhan terhadap standar regulasi untuk meningkatkan kualitas obat.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Pengembangan obat dalam industri farmasi seringkali dibatasi oleh permasalahan yang berkaitan dengan sifat fisikokimia bahan aktif farmasi (API). Bentuk, ukuran sifat partikel, kompaktilitas, pembentukan debu, dan kemampuan menyaring, dapat secara langsung mempengaruhi pembuatan dan stabilitas obat yang diberikan kepada pasien dalam bentuk kristal[1].

Stabilitas merujuk pada *active Pharmaceutical Ingredients* (API) yaitu senyawa molekuler dalam obat-obatan yang dirancang untuk

memberikan pengaruh langsung dalam pengobatan, penyembuhan, atau pencegahan penyakit [2]. Uji stabilitas menjadi langkah penting yang harus dilakukan pada produk farmasi sebelum diproduksi, baik dalam skala industri maupun non-industri. Pengujian ini wajib dilaksanakan bahkan sebelum pengajuan izin edar. Jika kadar suatu sediaan tetap terjaga selama penyimpanan, maka sediaan tersebut dianggap stabil. Sebaliknya, apabila terjadi perubahan seperti warna, bau, bentuk, atau terkontaminasi mikroba, maka sediaan tersebut dinyatakan tidak stabil [3]. Selain itu, kelarutan air

<sup>1</sup>Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Univeritas Bhakti Kencana, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup>Kelompok Keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Keilmuan Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jawa Barat, Indonesia

Email: [muhamad.rezapahlevi@bku.ac.id](mailto:muhamad.rezapahlevi@bku.ac.id)

yang rendah adalah masalah signifikan karena dapat membatasi laju pelarutan obat yang pada gilirannya mengurangi bioavailabilitasnya. Masalah ini sangat relevan untuk API yang termasuk dalam kelas II dan IV dari Sistem Klasifikasi Biopharmaceutics (BCS), yang memiliki kelarutan dan/atau permeabilitas yang buruk, mengurangi efisiensi penyerapan obat di saluran pencernaan, dan pada akhirnya membatasi penggunaan klinis obat-obat tersebut. Saat ini, 70-90% dari entitas kimia baru dan 40% obat yang ada di pasaran termasuk dalam kelas BCS II dan IV (Guo et al., 2022).

Bentuk kokristal telah menjadi perhatian utama dalam beberapa dekade terakhir sebagai alternatif yang inovatif untuk meningkatkan stabilitas API. Kokristal farmasi adalah sistem kristal tunggal yang terdiri dari API dan satu atau lebih molekul koformer yang diikat oleh interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen. Konsep ini menarik karena memungkinkan modifikasi sifat fisiko-kimia API tanpa mengubah struktur kimianya, sehingga tetap mematuhi persyaratan regulasi. Selain stabilitas, kokristal juga dapat meningkatkan sifat lain seperti kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, dan kompresibilitas untuk keperluan formulasi tablet [4]. Ko-kristal farmasi adalah salah satu kelas dari material kristal dalam konteks ilmu farmasi. Ko-kristal adalah hal yang menarik bagi para ilmuwan farmasi saat ini karena ko-kristal secara signifikan dapat memvariasikan jumlah bentuk kristal yang ada untuk bahan aktif farmasi tertentu, dan mereka dapat mengarah pada peningkatan sifat fisik relevansi klinis Stabilitas API dalam bentuk kokristal berkaitan dengan berbagai aspek, termasuk stabilitas termal, stabilitas terhadap kelembaban, dan stabilitas terhadap interaksi dengan eksipien dalam formulasi akhir.

Penelitian pada kokristal farmasi terus berkembang dengan berbagai metode pembentukan dan karakterisasi. Metode pembuatan kokristal mencakup teknik seperti grinding mekanis, solvent evaporasi, dan pemanfaatan teknologi modern seperti *hot melt extrusion*. Untuk memastikan keberhasilan pembentukan kokristal dan stabilitasnya, metode karakterisasi seperti difraksi sinar-X (XRD), spektroskopi inframerah (FTIR), serta

analisis termal diferensial (DSC) menjadi alat yang sangat diperlukan.

Pemilihan coformer juga memainkan peran penting dalam menentukan sifat akhir kokristal. Coformer memiliki kemampuan untuk memodulasi stabilitas dan kelarutan API ketika disiapkan sebagai kokristal dengan menginduksi perubahan dalam struktur kristalnya. Namun, beberapa penelitian melaporkan bahwa sifat API dapat menurun setelah kokristalisasi. Sifat koformer yang digunakan (asam/basa/netral) diketahui mempengaruhi stabilitas kokristal akhir [5]. Sejumlah besar coformer dengan fungsi yang berbeda telah digunakan hingga saat ini untuk menyiapkan kokristal farmasi. Kegunaan bahan kimia sebagai koformer bergantung pada kemampuan ikatan hidrogen dari molekul dengan API. Kekuatan ikatan hidrogen yang baik dan geometri molekuler antara coformer dan API memainkan peran penting dalam pengembangan kokristal [6].

Dalam regulasi perhatian terhadap stabilitas API dalam bentuk kokristal juga berperan dalam mendukung klaim paten serta kepatuhan terhadap standar internasional seperti International Council for Harmonisation (ICH). Pedoman stabilitas ICH Q1A(R2) menjadi acuan utama dalam mendesain studi stabilitas, yang mencakup uji akselerasi, uji kondisi penyimpanan, serta pemantauan kualitas selama masa simpan.

Dengan mempertimbangkan manfaat dan tantangan yang ada, pemilihan koformer serta stabilitas bahan aktif farmasi dalam bentuk kokristal menjadi langkah strategis untuk menjawab kebutuhan inovasi di dunia farmasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi metode uji stabilitas kokristal, serta sebagian besar difokuskan pada pembentukan kokristal menggunakan koformer yang berbeda, serta memberikan wawasan bagi pengembangan produk farmasi yang lebih unggul dalam hal kualitas, keamanan, dan efektivitas.

## Hasil dan Pembahasan

Dalam pengembangan obat, stabilitas bahan aktif merupakan salah satu aspek krusial yang harus diperhatikan. Stabilitas tidak hanya mempengaruhi efektivitas dan keamanan obat, tetapi juga

berimplikasi pada masa simpan dan kualitas produk farmasi secara keseluruhan. Salah satu pendekatan inovatif yang telah muncul dalam beberapa tahun terakhir adalah penggunaan kokristal. Kokristal adalah bentuk kristalin yang terdiri dari bahan aktif farmasi dan koformer, yang dapat meningkatkan sifat fisik dan kimia dari bahan aktif tersebut [7].

Stabilitas obat mengacu pada kemampuan produk untuk mempertahankan identitas, kekuatan, kualitas, dan kemanjuran selama periode penyimpanan yang ditentukan [8]. Ketidakstabilan dapat menyebabkan Degradasi, perubahan fisik dan risiko kesehatan. Degradasi terjadi pada bahan aktif farmasi akibat faktor lingkungan seperti suhu, kelembaban, atau paparan cahaya. Proses ini dapat mengurangi efektivitas obat karena senyawa aktifnya mengalami pemecahan menjadi komponen-komponen yang tidak memiliki aktivitas farmakologis. Dalam beberapa kasus, degradasi juga dapat menghasilkan senyawa-senyawa baru yang berpotensi toksik, sehingga tidak hanya mengurangi manfaat obat tetapi juga meningkatkan risiko bagi pasien. Degradasi ini sering terjadi pada kondisi penyimpanan yang tidak sesuai, seperti pada lingkungan yang terlalu lembap atau panas, sehingga penting bagi produsen untuk merancang formulasi yang stabil. Perubahan fisik seperti perubahan warna, bau, tekstur, atau bentuk sediaan juga menjadi indikator penting dari ketidakstabilan obat. Misalnya, tablet yang mengalami perubahan warna dapat menandakan adanya oksidasi atau reaksi kimia lainnya. Bau yang tidak biasa juga dapat menunjukkan degradasi bahan aktif atau eksipien dalam formulasi. Perubahan ini tidak hanya memengaruhi efektivitas, tetapi juga penerimaan pasien, karena sediaan yang tidak terlihat atau tercium seperti seharusnya cenderung dianggap kurang aman atau berkualitas rendah. Risiko kesehatan juga meningkat dengan adanya produk farmasi yang tidak stabil, terutama jika degradasi menghasilkan metabolit berbahaya. Senyawa-senyawa toksik ini dapat menyebabkan efek samping yang serius, bahkan membahayakan nyawa pasien. Pengujian stabilitas menjadi langkah penting untuk memastikan bahwa produk farmasi tetap aman dan efektif sepanjang masa simpan yang diizinkan.

Kokristal adalah sistem kristalin yang terdiri dari dua atau lebih komponen, di mana salah satu komponen adalah bahan aktif farmasi dan komponen lainnya adalah koformer. Koformer ini biasanya merupakan senyawa non-beracun yang dapat berinteraksi dengan bahan aktif melalui ikatan non-kovalen, seperti ikatan hidrogen atau gaya van der Waals, untuk membentuk struktur yang stabil. Pemilihan koformer didasarkan pada kompatibilitasnya dengan bahan aktif farmasi serta kemampuannya untuk meningkatkan sifat fisik atau kimia dari bahan aktif tersebut. Seperti yang disebutkan sebelumnya, koformer memiliki peran utama dalam pengembangan kokristal. Faktor-faktor seperti jenis gugus fungsional, pKa, bentuk fisiknya, dan ukuran molekulnya harus dipertimbangkan selama pembentukan kokristal menggunakan koformer tertentu [9]. Beberapa penelitian telah dilakukan pengembangan formulasi kokristal dalam meningkatkan properti API dari berbagai koformer yang berbeda.

**Tabel 2.** Hasil penelitian yang telah dilaporkan

No.	Penulis Jurnal, tahun dan Judul	Senyawa Aktif	Koformer	Hasil Studi
1	Yang, D., Cao, J., Jiao, L., Yang, S., Zhang, L., Lu, Y., & Du, G. (2020). Solubility and Stability Advantages of a New Cocrystal of Berberine Chloride with Fumaric Acid.	Berberine Chloride (BBC) BCS IV	Asam fumarat (fumaric acid)	Kokristal BBC – FA meningkatkan kelarutan BBC dibandingkan BCD dan BCT terbukti dengan hasil keseimbangan dan IDR. Stabilitas tetap terjaga dalam kelembaban dan suhu tinggi, dikonfirmasi melalui uji stres, DVS, dan analisis termal.
2	Zhang, Q., Xia, M., Zheng, C., Yang, Y., Bao, J., Dai, W., & Mei, X. (2023). The Cocrystal of Ubiquinol: Improved Stability and Bioavailability.	Ubiquinol BCS IV	Nicotinamide	Kokristal ubiquinol-nicotinamide menunjukkan stabilitas tinggi, tetap stabil dalam kondisi stress, dan lebih tahan oksidasi dibanding ubiquinol biasa. Bioavailabilitasnya meningkat dengan Cmax 2,2 kali dan AUC 4,5 kali lebih tinggi serta disolusi lebih baik SIF (12,6x) dan SGF (38,3x)
3	Zheng, C., Wang, H., Xiao, Z., Sun, Z., Bao, J., Dai, W., Zhang, Q., & Mei, X. (2024). Cocrystal of Lutein with Improved Stability and Bioavailability	Lutein (LT) BCS IV	Asam adipat (APC)	Cocrystal lutein-adipic acid (LT-APC) meningkatkan stabilitas kimia LT, mengurangi pengaruh impuritas, serta menghasilkan Cmax 3,4 kali dan AUC 2,2 kali lebih tinggi dibanding LT komersial.
4	Wong, S. N., Chan, S. W. S., Peng, X., Xuan, B., Lee, H. W., Tong, H. H. Y., & Chow, S. F. (2020). Effects of the glass-forming ability and annealing conditions on cocrystallization behaviors via rapid solvent removal: A case study of voriconazole.	Voriconazole (VRC) BCS I	Asam Tartarat (TAR)	Uji stabilitas melalui pengaruh suhu annealing pada kemurnian kokristal VRC – TAR yang optimal pada 40 derajat celcius. Stabilitas fase diuji dengan model kinetika Kolmogorov – Johnson – Mehl – Avrami menunjukkan peningkatan kemurnian isothermal seiring waktu annealing.
5	Anand, R., & Nanda, A. (2022). Formulation And Evaluation Of Cocrystals Of A Bcs Class Ii Drug Using Glycine As Coformer.	Ezetimibe BCS II	Glycine	Uji stabilitas kokristal Ezetimibe – Glycine (40 derajat, 3 bulan) menunjukkan titik leleh tetap 174 derajat, pola XRD stabil (puncak 14.7293, 23.3211 di 2 $\theta$ ) dan kelarutan tetap 89,59% dalam 90 menit, menegaskan stabilan fisikokimia.
6	Setiawan, A. K. R., Iswandi, I., & Marlina, D. (2022). Karakterisasi Cocrystal Glibenklamida Dengan Variasi Pelarut dan Uji Stabilitas Termal.	Glibenklamida BCS II	Asam oksalat	Uji stabilitas termal kokristal glibenklamida menunjukkan titik leleh 141-169,9 derajat celcius. Analisis DCS mengungkapkan nilai entalpi berbeda (F1) 12,15 J/g, (F2) 38,86 J/g, (F3) 5,84 J/g. Data ini menandakan kestabilan termal yang bervariasi antar sampel yang mendukung pengembangan formulasi optimal secara signifikan.

No.	Penulis Jurnal, tahun dan Judul	Senyawa Aktif	Koformer	Hasil Studi
7	Rodríguez-Ruiz, C., Montes-Tolentino, P., Domínguez-Chávez, J. G., Morales-Rojas, H., Höpfl, H., & Herrera-Ruiz, D. (2022). Tailoring Chlorthalidone Aqueous Solubility by Cocrystallization: Stability and Dissolution Behavior of a Novel Chlorthalidone-Caffeine Cocrystal	Chlorthalidone (CTD) BCS IV	Kafein (CAF)	Cocrystal chlorthalidone-caffeine (CTD-CAF) menunjukkan stabilitas yang baik, dengan transisi ke bentuk CTD form I yang dapat menghambat presipitasi CTD, menjaga konsentrasi supersaturasi obat selama 180 menit.
8	Yuliandra, Y., Hutabarat, L. J., Ardila, R., Octavia, M. D., & Zaini, E. (2021). Enhancing solubility and antibacterial activity using multi-component crystals of trimethoprim and malic acid.	trimethoprim (TMP) BCS II	Asam malat (MA)	Hasil uji stabilitas multicomponent crystal TMP-MA menunjukkan titik leleh tunggal pada 212,5 °C dalam DTA, mengindikasikan stabilitas termal yang baik dan fase kristal baru yang solid.

Dalam penelitian [10], kokristal BBC dengan asam fumarat (FA) menunjukkan peningkatan stabilitas yang signifikan dibandingkan bentuk referensi BBC dihidrat (BCD) dan BBC tetrahidrat (BCT). Stabilitas kokristal BBC-FA diuji melalui analisis penyerapan uap dinamis (DVS) yang menunjukkan kadar air rendah sebesar 0,16% pada kelembapan relatif (RH) 90%, menandakan sifat tidak higroskopis.

Pengujian termal menggunakan differential scanning calorimetry (DSC) menunjukkan puncak endotermik leleh kokristal BBC-FA pada suhu 235,35 °C, berada di antara puncak leleh BCD (200,02 °C) dan FA (295,33 °C). Hal ini menunjukkan bahwa penambahan FA meningkatkan stabilitas termal BBC.

Metode karakterisasi tambahan, seperti single-crystal X-ray diffraction (SXRD) dan powder X-ray diffraction (PXRD), mengkonfirmasi pembentukan struktur kristal baru yang stabil. Interaksi molekuler antara BBC dan FA juga dianalisis menggunakan perhitungan teori fungsi kepadatan (DFT), mendukung penguatan stabilitas melalui interaksi antarmolekul yang lebih kuat.

Hasil ini menunjukkan bahwa kokristal BBC-FA tidak hanya memiliki stabilitas yang lebih tinggi dalam kelembapan tinggi, tetapi juga stabilitas termal yang lebih baik dibandingkan bentuk referensi, menjadikannya alternatif unggul untuk formulasi farmasi BBC.

Penelitian [11] mengidentifikasi kokristal ubiquinol-nicotinamide (UQ-NC) sebagai fase kristal baru dengan stabilitas termal yang unggul dan sifat fisikokimia yang berbeda dibandingkan polymorph sebelumnya. Karakterisasi PXRD menunjukkan puncak-puncak unik baru pada  $2\theta$  5,6°, 9,9°, 12,7°, 19,8°, dan 20,8°, menegaskan pembentukan fase kristal baru. Analisis FTIR menunjukkan pergeseran puncak biru, yang mengindikasikan adanya interaksi ikatan hidrogen antara ubiquinol dan nicotinamide dalam kokristal. Hal ini mencerminkan perubahan struktur molekul yang berkontribusi pada

peningkatan stabilitas. Pengujian DSC menunjukkan titik leleh kokristal (59,7 °C) lebih tinggi dibandingkan dengan polymorph I (49,5 °C) dan polymorph II (54,0 °C), menandakan interaksi intermolekul yang lebih kuat di dalam kokristal UQ-NC. Karakterisasi ini menunjukkan bahwa kokristal UQ-NC tidak hanya lebih stabil secara termal, tetapi juga memiliki sifat unik yang berpotensi meningkatkan efikasi dan stabilitas dalam formulasi farmasi.

Penelitian oleh [12] berhasil mengembangkan kokristal lutein (LT) dengan APC yang menunjukkan peningkatan stabilitas termal dan kimia dibandingkan LT murni. Karakterisasi PXRD mengkonfirmasi pembentukan fase multikomponen baru dengan kemurnian tinggi, sementara analisis FTIR menunjukkan adanya pergeseran biru yang menandakan interaksi ikatan hidrogen kuat antara LT dan APC. Hal ini menjadi faktor penting dalam peningkatan stabilitas molekuler kokristal.

Kurva DSC dan TGA menunjukkan bahwa titik leleh kokristal berada pada 153,0 °C, lebih stabil dibandingkan LT murni yang cenderung terpengaruh oleh pengotor. Ko-kristalisasi secara efektif mengurangi dampak negatif pengotor terhadap stabilitas, menjadikan kokristal lebih unggul dalam aplikasi farmasi.

Hasil farmakokinetik menunjukkan peningkatan signifikan pada ketersediaan hayati, dengan  $C_{max}$  3,4 kali lebih tinggi dan AUC 2,2 kali lebih besar dibandingkan MLT yang dipasarkan. Selain itu, kokristal memiliki keterbasahan yang lebih baik, mendukung peningkatan kelarutan dan pelarutan. Studi ini membuktikan bahwa ko-kristalisasi merupakan pendekatan yang efektif dalam meningkatkan stabilitas fisikokimia dan efikasi farmasi lutein.

Penelitian oleh [13] berhasil mengembangkan kokristal Vorikonazol (VRC) dengan Tartaric Acid (TAR) menggunakan metode rotary evaporation, menghasilkan rasio molar 1:1. Karakterisasi Powder X-ray Diffraction (PXRD)

menunjukkan pembentukan fase kristalin baru dengan puncak difraksi unik pada sudut  $2\theta = 5.10^\circ$  dan  $10.21^\circ$ . Stabilitas kokristal ditunjukkan melalui analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC), yang mengungkapkan titik leleh tunggal pada  $137.6^\circ\text{C}$ , lebih tinggi dibandingkan VRC murni ( $131.3^\circ\text{C}$ ), menandakan interaksi molekuler yang lebih kuat dan membedakannya dari campuran eutektik.

*Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) mengonfirmasi adanya interaksi hidrogen baru antara VRC dan TAR, ditandai oleh perubahan pada frekuensi peregangan O-H. Stabilitas optimal kokristal tercapai pada suhu annealing  $40^\circ\text{C}$ , menghasilkan kemurnian tinggi dengan puncak difraksi tajam dan entalpi fusi yang meningkat. Sebaliknya, suhu annealing terlalu rendah ( $4^\circ\text{C}$ ) atau terlalu tinggi ( $80^\circ\text{C}$ ) mengurangi efisiensi kristalisasi, mengakibatkan stabilitas yang lebih rendah.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kokristal VRC-TAR tidak hanya lebih stabil secara termal, tetapi juga memiliki kemampuan pelarutan yang lebih baik dibandingkan VRC murni, mencegah presipitasi setelah pengosongan lambung. Ini menjadikan kokristal sebagai kandidat yang potensial untuk formulasi farmasi dengan peningkatan stabilitas dan bioavailabilitas.

Penelitian oleh [14] berhasil menciptakan kokristal ezetimibe-glycine menggunakan teknik solvent evaporation, dengan hasil karakterisasi menunjukkan perubahan signifikan pada stabilitas dan sifat fisikokimia senyawa. PXRD mengonfirmasi pembentukan fase kristalin baru dengan pola difraksi unik, sementara FTIR menunjukkan interaksi kuat melalui ikatan hidrogen antara ezetimibe dan glycine. Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC) mengungkapkan bahwa kokristal memiliki titik leleh yang lebih rendah dibandingkan ezetimibe murni, menunjukkan bahwa kokristalisasi menghasilkan struktur yang lebih stabil dengan energi interaksi yang berbeda.

Keunggulan stabilitas kokristal ini juga terlihat dalam penyimpanan jangka panjang, di mana kokristal menunjukkan daya tahan yang lebih baik

terhadap degradasi dibandingkan senyawa murni. Hasil ini penting untuk meningkatkan efisiensi penyimpanan dan distribusi farmasi. Selain itu, kokristal ezetimibe-glycine menunjukkan ketahanan yang lebih baik terhadap perubahan lingkungan, seperti kelembapan dan suhu, yang dapat mengurangi risiko kerusakan selama penyimpanan.

Penelitian ini menegaskan bahwa kokristalisasi tidak hanya meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas ezetimibe, tetapi juga memberikan stabilitas yang lebih tinggi, menjadikannya pilihan yang menjanjikan untuk formulasi farmasi yang lebih andal dan tahan lama. Kokristal ini berpotensi meningkatkan efektivitas pengobatan dengan jangka waktu penyimpanan yang lebih panjang.

Penelitian oleh [15] menganalisis pembentukan kokristal glibenklamida dengan asam oksalat menggunakan metode evaporasi pelarut, dengan aseton menghasilkan kualitas kokristal terbaik dibandingkan pelarut etanol dan campuran asetonitril-aseton. Karakterisasi menggunakan PXRD menunjukkan pola difraksi kristal baru dengan intensitas puncak tertinggi pada sudut  $2\theta 19,97^\circ$  dan intensitas 5230,55 cps, menandakan pembentukan kristal yang lebih teratur dan stabil.

FTIR mengonfirmasi adanya ikatan hidrogen antara glibenklamida dan asam oksalat, memperkuat interaksi molekuler yang mendasari stabilitas kokristal. Selain itu, analisis termal menggunakan DSC dan TGA menunjukkan bahwa kokristal dengan pelarut aseton memiliki stabilitas termal tertinggi, dengan rentang titik leleh  $147,4-169,9^\circ\text{C}$ , lebih unggul dibandingkan dengan bentuk murni atau kokristal yang dibuat menggunakan pelarut lain.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kokristal dengan pelarut aseton memiliki kelarutan tertinggi sebesar 12,65% dalam media pH 4,5, yang secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas glibenklamida. Studi ini menunjukkan bahwa pemilihan pelarut yang tepat tidak hanya memengaruhi kualitas kristal tetapi juga meningkatkan stabilitas termal dan kelarutan obat,

menjadikan kokristal ini lebih efektif untuk formulasi farmasi yang andal dan stabil.

Penelitian oleh [16] mengembangkan kokristal klortalidon (CTD) dengan kafein (CAF) menggunakan metode slurry dengan rasio stoikiometri 2:1. Kokristal ini dikarakterisasi melalui PXRD, TG/DSC, IR, dan SCXRD, yang mengungkapkan dua molekul CTD dan satu molekul CAF dalam unit asimetris, membentuk jaringan supramolekul yang stabil.

Hasil analisis DSC menunjukkan titik leleh kokristal lebih rendah dibandingkan polimorf I CTD, menandakan perubahan sifat termal. Kokristal ini juga menunjukkan peningkatan kelarutan yang signifikan, tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan CTD murni, terlepas dari pH media berair, berdasarkan studi pelarutan bubuk dalam kondisi non-sink. Selain itu, kokristal menciptakan keadaan supersaturasi CTD yang mendukung pelepasan obat yang lebih efisien.

Karakteristik struktur supramolekul dan sifat termal dari kokristal CTD-CAF memberikan stabilitas dan kelarutan yang lebih baik dibandingkan bentuk murninya. Dengan peningkatan bioavailabilitas ini, kokristal CTD-CAF dapat memberikan manfaat signifikan dalam formulasi farmasi, meningkatkan efektivitas terapi dan menurunkan dosis yang diperlukan untuk respons klinis yang sama.

Penelitian oleh [17] menunjukkan bahwa kokristal trimethoprim (TMP) dengan asam malat (MA) yang dibuat melalui metode co-evaporasi berhasil meningkatkan stabilitas fisik dan termal TMP. Analisis PXRD mengungkap pola difraksi baru yang menandakan pembentukan fase kristal unik. FTIR mengidentifikasi adanya transfer proton antara TMP dan MA, menegaskan interaksi molekuler yang kuat.

Stabilitas termal kokristal ditunjukkan melalui analisis DTA, yang mengidentifikasi titik leleh pada 212,5°C, lebih tinggi dibandingkan bahan asal, mengindikasikan resistansi yang lebih baik terhadap perubahan termal. Selain itu, kokristal menunjukkan peningkatan ketahanan fisik terhadap degradasi,

menjadikannya lebih stabil selama penyimpanan dan proses formulasi.

Peningkatan stabilitas ini disertai dengan manfaat tambahan berupa peningkatan kelarutan hingga 2,5 kali lipat dibandingkan TMP murni dan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi terhadap *Escherichia coli*, dengan zona hambatan yang meningkat sebesar 22%. Hasil ini menekankan bahwa pembentukan kokristal TMP-MA tidak hanya meningkatkan sifat fisikokimia tetapi juga memberikan stabilitas termal dan fisik yang superior, menjadikannya solusi yang lebih efektif untuk pengembangan formulasi farmasi.

Kokristal menawarkan keunggulan fleksibilitas tinggi dalam mendesain dan mengoptimalkan sifat bahan aktif farmasi (API) tanpa mengubah struktur kimia dasarnya, sehingga menghindari proses regulasi yang kompleks [18]. Dalam industri farmasi, penelitian tentang kokristal berkembang pesat untuk memenuhi kebutuhan inovasi dalam formulasi obat. Kokristal terbukti efektif mengatasi tantangan utama API, seperti rendahnya kelarutan, bioavailabilitas, dan stabilitas, yang sering membatasi efektivitas obat.

Proses pembentukan kokristal mencakup berbagai metode, mulai dari teknik konvensional seperti penguapan pelarut dan penggilingan hingga teknologi modern seperti komputasi prediktif dan *co-crystallization* bertekanan tinggi. Teknologi ini tidak hanya meningkatkan efisiensi tetapi juga memungkinkan kontrol yang lebih baik terhadap kualitas kokristal. Dengan kemampuannya untuk meningkatkan sifat fisikokimia API, kokristal telah menjadi pendekatan strategis dalam pengembangan formulasi farmasi yang lebih stabil, bioavailable, dan mudah diproduksi.

### **Metode Pembentukan Kokristal dan Pengaruh Terhadap Stabilitas**

Beberapa metode utama dalam pembentukan kokristal, yang juga berpengaruh terhadap stabilitas kokristal yang terbentuk, meliputi:

#### **1. Grinding Mekanis**

Metode ini melibatkan penggilingan bahan aktif farmasi dan koformer menggunakan ball mill atau alat serupa, baik dalam kondisi kering atau dengan penambahan sedikit pelarut (*liquid-assisted grinding* (LAG)). Penelitian menunjukkan bahwa proses grinding mekanis dapat meningkatkan stabilitas kokristal dengan mengurangi kristalisasi ulang atau dekomposisi bahan aktif. Stabilitas kokristal yang terbentuk sangat bergantung pada rasio bahan aktif dan koformer serta pengendalian parameter seperti waktu penggilingan dan kelembapan. Pada beberapa studi, kokristal yang dihasilkan dari grinding mekanis menunjukkan peningkatan kestabilan termal dan mekanik, membuat metode ini menjadi pilihan populer dalam industri farmasi.

## 2. Solvent Evaporasi

Teknik ini menggunakan larutan dari bahan aktif dan koformer dalam pelarut yang sama, diikuti dengan penguapan pelarut secara perlahan untuk membentuk kokristal. Riset terkait metode ini menunjukkan bahwa stabilitas kokristal sangat dipengaruhi oleh jenis pelarut dan konsentrasi bahan aktif. Kokristal yang terbentuk dengan solvent evaporasi sering kali memiliki kestabilan termal yang lebih baik, tetapi juga rentan terhadap perubahan kelembapan yang dapat mengurangi kestabilan jika tidak dikendalikan dengan tepat. Pengujian stabilitas dalam kondisi kelembapan tinggi atau suhu ekstrem sering dilakukan untuk mengevaluasi kekuatan kokristal yang terbentuk.

## 3. Hot Melt Extrusion (HME)

HME adalah metode yang menggunakan suhu tinggi dan tekanan untuk mencampur bahan aktif dan koformer. Keunggulannya adalah kemampuan untuk menghasilkan kokristal dengan sifat fisik yang seragam dan skalabilitas untuk produksi massal. Dalam hal stabilitas, penelitian menunjukkan bahwa kokristal yang dihasilkan melalui HME dapat memiliki kestabilan yang sangat baik terhadap degradasi termal, karena proses ini memungkinkan kontrol yang lebih presisi terhadap suhu dan waktu pemrosesan. HME juga dapat meningkatkan

kelarutan bahan aktif, yang pada gilirannya dapat memengaruhi stabilitas farmakokinetik kokristal.

## Metode Karakterisasi Kokristal dan Hubungannya dengan Stabilitas

Setelah kokristal terbentuk, penting untuk memastikan keberhasilannya melalui berbagai metode karakterisasi, yang dapat memberikan informasi mengenai stabilitas dan kualitas kokristal yang dihasilkan:

### 1. Difraksi Sinar-X (XRD)

XRD digunakan untuk mengidentifikasi struktur kristalin kokristal dan membedakannya dari bentuk kristal lain seperti API murni atau koformer murni. Metode ini sangat berguna untuk menganalisis perubahan dalam struktur kristal yang dapat memengaruhi stabilitas kokristal, terutama dalam hal polimorfisme. Penelitian menunjukkan bahwa kokristal yang memiliki struktur kristal yang stabil cenderung lebih tahan terhadap perubahan fisik yang dapat terjadi selama penyimpanan atau distribusi. Dengan menggunakan XRD, kita dapat mengonfirmasi apakah kokristal yang terbentuk memiliki kestabilan jangka panjang atau berpotensi mengalami degradasi.

### 2. Spektroskopi Inframerah (FTIR)

FTIR membantu menganalisis interaksi molekul, seperti pembentukan ikatan hidrogen antara API dan koformer, yang menjadi dasar pembentukan kokristal. Penelitian menggunakan FTIR menunjukkan bahwa adanya interaksi hidrogen yang kuat antara API dan koformer dapat meningkatkan stabilitas kokristal dengan mencegah perpisahan komponen-komponennya. FTIR dapat juga digunakan untuk memeriksa apakah kokristal yang terbentuk rentan terhadap degradasi atau perubahan struktur kimiawi, yang dapat mempengaruhi stabilitas fisik dan farmakokinetik bahan aktif.

### 3. Analisis Termal Diferensial (DSC)

DSC digunakan untuk mempelajari sifat termal kokristal, termasuk titik lebur dan stabilitas

termal. Dalam banyak penelitian, kokristal yang stabil termalnya menunjukkan ketahanan yang lebih baik terhadap perubahan suhu yang ekstrem, baik selama proses produksi maupun penyimpanan. Analisis DSC memberikan informasi tentang perubahan fasa atau degradasi termal yang dapat mengindikasikan ketidakstabilan kokristal. Sebagai contoh, titik lebur yang lebih tinggi pada kokristal yang stabil dapat menunjukkan ketahanan yang lebih baik terhadap proses pemanasan dan pengolahan, serta meningkatkan kemungkinan kestabilan selama jangka waktu penyimpanan.

### **Aspek Regulasi dan Stabilitas Kokristal**

Regulasi kokristal memerlukan pengujian stabilitas yang ketat untuk memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitasnya tetap terjaga selama penyimpanan dan distribusi. Stabilitas kokristal menjadi perhatian utama karena dapat memengaruhi sifat fisikokimia bahan aktif farmasi (API), seperti kelarutan, bioavailabilitas, dan potensi terapi. Pengujian stabilitas ini bertujuan untuk menilai kemungkinan perubahan yang dapat terjadi pada kokristal seiring waktu, yang dapat mengurangi potensi terapeutik atau meningkatkan risiko efek samping.

Faktor lingkungan seperti suhu, kelembaban, cahaya, dan waktu dapat memicu degradasi atau perubahan sifat kokristal, yang akan mempengaruhi kestabilan API dan koformer dalam kokristal tersebut. Sebagai contoh suhu yang tinggi atau kelembaban yang berlebihan dapat menyebabkan kokristal mengubah bentuk kristalnya, yang pada gilirannya dapat mengurangi bioavailabilitas dan efikasi farmasi. Penelitian yang dilakukan oleh [19] mengungkapkan pentingnya pengujian stabilitas untuk mengidentifikasi kondisi yang mempercepat atau memperlambat degradasi kokristal.

Pedoman internasional seperti International Council for Harmonisation (ICH) Q1A(R2) menjadi acuan utama dalam mendesain studi stabilitas kokristal. Pengujian stabilitas ini mencakup dua jenis evaluasi utama: uji akselerasi di bawah kondisi ekstrem untuk memprediksi umur simpan produk

dan uji stabilitas jangka panjang di lingkungan penyimpanan normal. Uji akselerasi yang dilakukan dalam kondisi suhu tinggi dan kelembaban tinggi membantu untuk memprediksi kemungkinan perubahan yang akan terjadi selama siklus hidup produk. Data yang dihasilkan dari pengujian ini digunakan untuk mendukung klaim kualitas, menentukan kemasan yang sesuai, serta menetapkan label masa kedaluwarsa.

Pengujian stabilitas yang ketat memainkan peran penting dalam mendukung inovasi dan klaim paten. Kokristal yang stabil memberikan keunggulan kompetitif di pasar, baik dalam pengembangan produk baru maupun saat memperbarui formulasi yang ada. Pengembangan kokristal yang lebih stabil dapat meningkatkan efisiensi dan efektivitas obat, yang akhirnya memperkuat posisi paten dan potensi keuntungan dari produk tersebut. Keberhasilan dalam memastikan stabilitas kokristal juga mendukung kepercayaan konsumen dan regulator terhadap produk farmasi yang baru.

Hasil riset stabilitas kokristal menunjukkan bahwa kondisi penyimpanan yang berbeda dapat memengaruhi stabilitas dan potensi API dalam kokristal secara signifikan. Tabel di atas mencerminkan penurunan potensi API dalam kokristal yang terpengaruh oleh suhu dan kelembaban. Pada kondisi suhu ruangan (25°C, 60%), penurunan potensi API hanya sekitar 5% setelah 12 bulan, menunjukkan bahwa kokristal tersebut cukup stabil dalam kondisi penyimpanan normal. Namun, pada kondisi penyimpanan panas (40°C, 75%), penurunan potensi API meningkat menjadi 15% setelah 6 bulan, yang menunjukkan bahwa suhu dan kelembaban tinggi dapat mempercepat degradasi kokristal, berpotensi mengurangi bioavailabilitas dan efektivitas terapi API.

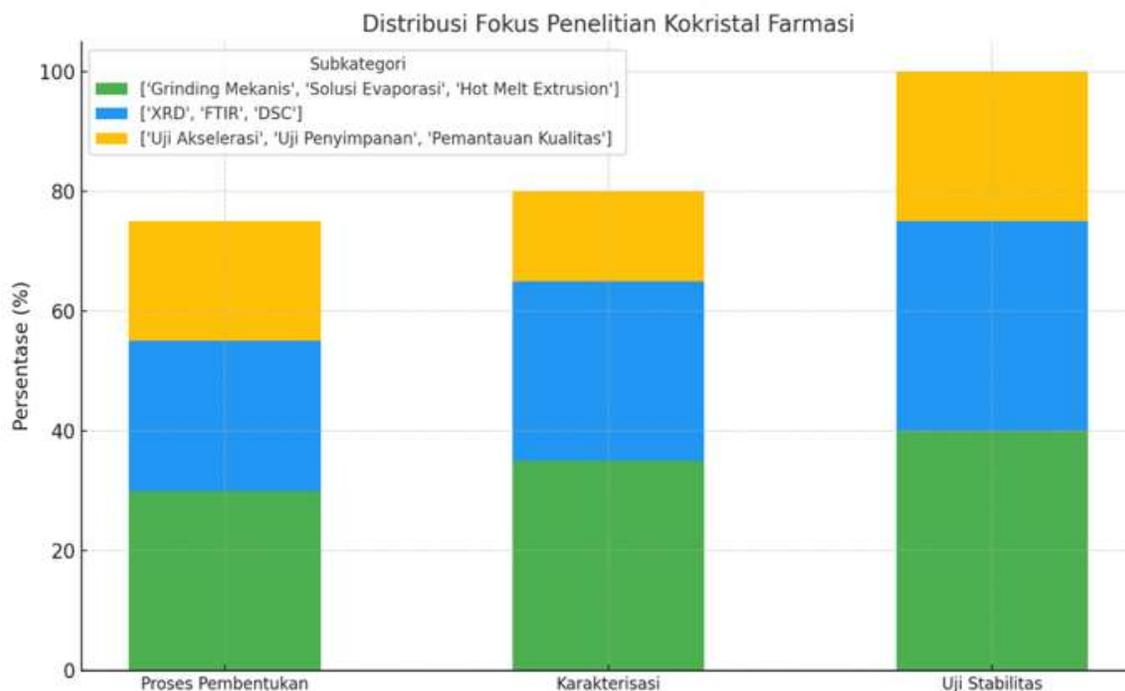
Pada kondisi akselerasi (50°C, 80%), penurunan potensi API mencapai 20% setelah 6 bulan, mencerminkan dampak degradasi yang lebih signifikan. Penurunan yang lebih tajam ini dapat mempengaruhi kelarutan dan stabilitas fisik kokristal, yang berdampak pada ketersediaan terapeutik API. Pengujian stabilitas dalam kondisi ekstrem sangat

penting untuk memprediksi umur simpan dan mendukung penentuan kemasan serta masa kedaluwarsa produk. Riset ini menunjukkan bahwa

stabilitas kokristal sangat bergantung pada pengendalian suhu dan kelembaban selama penyimpanan dan distribusi produk farmasi.

**Tabel 2.** Tabel Prediksi Stabilitas

No	Kondisi Penyimpanan	Suhu (°C)	Kelembaban (%)	Penurunan Potensi API (%)	Catatan
1	Suhu Ruang (Normal)	25°C	60%	5% setelah 12 bulan	Kokristal tetap stabil dengan penurunan potensi minimal. Tidak ada perubahan signifikan dalam bioavailabilitas dan kelarutan API
2	Penyimpanan Panas	40°C	75%	15% setelah 6 bulan	Stabilitas kokristal menurun lebih cepat dengan penurunan potensi API yang lebih signifikan. Berpotensi mengurangi bioavailabilitas API
3	Kondisi Dipercepat	50°C	85%	20% setelah 6 bulan	Kokristal mengalami perubahan signifikan dalam stabilitas. Terdapat kemungkinan penurunan kelarutan dan potensi terapi API, menunjukkan bahwa suhu tinggi mempercepat degradasi



**Gambar 1.** Distribusi Fokus Penelitian Kokristal Farmasi

Penelitian tentang kokristal farmasi menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan kualitas dan stabilitas formulasi obat. Hasil riset stabilitas dalam bentuk kokristal menegaskan bahwa faktor-faktor seperti kondisi penyimpanan, metode

pembentukan, serta karakteristik bahan aktif farmasi (API) dan koformer sangat mempengaruhi ketahanan kokristal terhadap degradasi. Penurunan potensi API dalam kokristal terjadi lebih signifikan pada kondisi penyimpanan ekstrem—seperti suhu tinggi dan

kelembaban tinggi—dibandingkan dengan suhu ruangan yang lebih moderat. Penelitian oleh Gulo dan Silitonga (2021) menjelaskan bahwa kondisi suhu dan kelembaban yang tinggi mempercepat degradasi kokristal melalui reaksi kimia seperti hidrolisis dan oksidasi, yang berdampak langsung pada efektivitas API.

Hasil riset ini sangat penting karena stabilitas kokristal adalah elemen kunci dalam memastikan kualitas dan keamanan produk obat. API yang mengalami degradasi dalam kokristal dapat kehilangan potensi terapeutiknya, dan produk sampingan yang dihasilkan dari degradasi tersebut berpotensi menimbulkan risiko toksik. Implikasi praktis dari temuan ini adalah pentingnya merancang formulasi kokristal yang stabil terhadap kondisi penyimpanan ekstrem, serta memilih koformer dan teknik pembentukan yang mendukung kestabilan jangka panjang. Pengemasan yang tepat juga menjadi kunci untuk menjaga kestabilan kokristal di berbagai kondisi penyimpanan.

## Kesimpulan

Pembentukan kokristal dapat secara signifikan meningkatkan stabilitas bahan aktif farmasi yang rentan terhadap degradasi. Kokristal terbukti memiliki potensi untuk memperbaiki sifat fisikokimia bahan aktif, seperti kelarutan, bioavailabilitas, dan stabilitas termal. Pemilihan koformer yang tepat sangat penting dalam pembentukan kokristal yang stabil, karena interaksi molekuler yang baik antara bahan aktif dan koformer dapat meningkatkan stabilitasnya. Metode pembentukan kokristal seperti penggilingan mekanis, penguapan pelarut, dan hot melt extrusion masing-masing memiliki kelebihan dan tantangan tersendiri yang perlu dipertimbangkan berdasarkan sifat bahan aktif dan koformer. Karakterisasi kokristal dengan menggunakan teknik-teknik seperti XRD, FTIR, dan DSC penting untuk memastikan pembentukan kokristal yang berhasil dan untuk menilai stabilitasnya. Regulasi terkait kokristal juga memerlukan pengujian stabilitas dalam berbagai kondisi penyimpanan, untuk menjamin bahwa produk farmasi yang mengandung kokristal tetap

aman dan efektif digunakan. Kokristal dapat menjadi solusi yang menjanjikan dalam meningkatkan kualitas obat dan memperpanjang masa simpan produk farmasi, dengan tetap menjaga standar keamanan dan efektivitas obat bagi pasien.

## Bahan dan Metode

Penyusunan literature review dilakukan dengan pencarian artikel melalui berbagai database jurnal. Sumber data yang digunakan terdiri dari artikel ilmiah asli (original articles) dan buku referensi yang relevan. Artikel yang dikaji dibatasi pada publikasi dalam lima tahun terakhir (2019–2024). Data diperoleh dari basis data ilmiah seperti PubMed, Google Scholar, MDPI, Science Direct, dan NCBI. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian mencakup "stability," "cocrystal," dan "coformer" untuk memastikan fokus penelitian tetap terarah pada topik yang dibahas. Penggunaan kata kunci yang telah ditentukan menghasilkan total 18 artikel. Seleksi awal dilakukan dengan membaca judul dan abstrak untuk memastikan relevansi dengan topik penelitian. Pada tahap ini, 8 artikel dipilih untuk evaluasi lebih lanjut.

## Daftar Pustaka

1. Zokić I, Prlić Kardum J, Crnac L, Sabol M, Vuić J, Travančić V. Modification of Ceritinib Crystal Morphology via Spherical Crystallization. *Crystals* (Basel) [Internet]. 2024 Nov 12;14(11):975. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4352/14/11/975>
2. Defriandi M, Ramdhan DH, Keselamatan M, Kerja K, Keselamatan D, Kesehatan D, et al. Studi Awal Paparan Personal Active Pharmaceutical Ingredients (API) Prednisolone pada Pekerja PT. XY Preliminary Study on Personal Exposure to Active Pharmaceutical Ingredient (API) of Prednisolone in Workers, PT. XY. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 7(1):197–208.
3. Saputro MR, Windhu Wardhana Y, Wathoni N. Stabilitas Hidrogel dalam Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetika*. 2021 Dec 6;6(5):421.
4. Rachmaniar R, Warya S, Nurgeofani PP. Karakterisasi Kokristal Krud Mangostin (*Garcinia*

- Mangostana, L.) Hasil Metode Liquid Assisted Grinding Menggunakan Koformer Asam Sitrat. 2023;XII(1):2830–201.
5. Koranne S, Krzyzaniak JF, Luthra S, Arora KK, Suryanarayanan R. Role of Coformer and Excipient Properties on the Solid-State Stability of Theophylline Cocrystals. *Cryst Growth Des.* 2019 Feb 6;19(2):868–75.
  6. Fei T, Lv P, Liu Y, He C, Sun C, Pang S. Design and Synthesis of a Series of CL-20 Cocrystals: Six-Membered Symmetrical N-Heterocyclic Compounds as Effective Coformers. *Cryst Growth Des.* 2019 May 1;19(5):2779–84.
  7. Isnaeni NL, Trisna Wulandari W, Alifiar I. Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian Program Studi S1 Farmasi 2021 STIKes BTH Tasikmalaya Tasikmalaya. 2021.
  8. Hairunnisa H, Sopyan I, Gozali D. Ko-Kristal: Nikotinamid Sebagai Koformer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari.* 2019 Nov 14;10(2):113.
  9. Manin AN, Drozd KV., Churakov AV., Perlovich GL. Hydrogen Bond Donor/Acceptor Ratios of the Coformers: Do They Really Matter for the Prediction of Molecular Packing in Cocrystals? The Case of Benzamide Derivatives with Dicarboxylic Acids. *Cryst Growth Des.* 2018 Sep 5;18(9):5254–69.
  10. Yang D, Cao J, Jiao L, Yang S, Zhang L, Lu Y, et al. Solubility and Stability Advantages of a New Cocrystal of Berberine Chloride with Fumaric Acid. *ACS Omega.* 2020 Apr 14;5(14):8283–92.
  11. Zhang Q, Xia M, Zheng C, Yang Y, Bao J, Dai W, et al. The Cocrystal of Ubiquinol: Improved Stability and Bioavailability. *Pharmaceutics.* 2023 Oct 1;15(10).
  12. Zheng C, Wang H, Xiao Z, Sun Z, Bao J, Dai W, et al. Cocrystal of Lutein with Improved Stability and Bioavailability. *ACS Omega.* 2024;
  13. Wong SN, Chan SWS, Peng X, Xuan B, Lee HW, Tong HHY, et al. Effects of the glass-forming ability and annealing conditions on cocrystallization behaviors via rapid solvent removal: A case study of voriconazole. *Pharmaceutics.* 2020 Dec 1;12(12):1–20.
  14. Anand R, Nanda A. Formulation And Evaluation Of Cocrystals Of A Bcs Class Ii Drug Using Glycine As Coformer. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2022 Nov 1;14(6):68–76.
  15. Setiawan AKR, Iswandi I, Marlina D. Karakterisasi Cocrystal Glibenklamida Dengan Variasi Pelarut dan Uji Stabilitas Termal. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research.* 2022 Nov 15;7(3):268.
  16. Rodríguez-Ruiz C, Montes-Tolentino P, Domínguez-Chávez JG, Morales-Rojas H, Höpfl H, Herrera-Ruiz D. Tailoring Chlorthalidone Aqueous Solubility by Cocrystallization: Stability and Dissolution Behavior of a Novel Chlorthalidone-Caffeine Cocrystal. *Pharmaceutics.* 2022 Feb 1;14(2).
  17. Yuliandra Y, Hutabarat LJ, Ardila R, Octavia MD, Zaini E. Enhancing solubility and antibacterial activity using multi-component crystals of trimethoprim and malic acid. *Pharmacy Education.* 2021;21(2):296–304.
  18. Haeria, Nurshalati Tahar, Ahmad Zakir. Pembentukan, Karakterisasi, Dan Uji Disolusi Kokristal Meloksikam Dengan Asam Paraaminobenzoat. *JF FIK UINAM.* 2018;(Vol.6 No.1).
  19. Aini N, Yulianti R, Trisna Wulandari W, Ida Cahyati K. Kokristalisasi Aspirin Dan Asam Tartrat Dengan Metode Penguapan Pelarut. Vol. 4, Kokristalisasi Aspirin dan ... *Journal of Pharmacopolium.* 2021.