

KARAKTERISASI KRISTAL BAHAN PADAT AKTIF FARMASI : REVIEW CHARACTERIZATION OF SOLID STATE API CRYSTALS : REVIEW

Popy Sarah Chairunnisa, Yoga Windhu Wardhana

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung-Sumedang km 21
popy13002@mail.unpad.ac.id
ayodhna@gmail.com

ABSTRAK

Setiap jenis Bahan Aktif Farmasi (BAF) memiliki variasi teknik analisis untuk mengkarakterisasi transformasi kristal yang terjadi. Setiap BAF yang mengalami transformasi kristal dapat dianalisis dengan karakter fasa padat yang dimiliki. Dalam ulasan ini, teknik yang biasa digunakan pada analisis fasa padat, jenis informasi yang dikumpulkan, dan keuntungan dan kerugian dari masing-masing teknik dibahas, dengan fokus pada aplikasi mereka di karakterisasi fasa padat dan pemantauan transformasi fasa padat, yaitu kristalisasi, dan pembentukan kokristal. Informasi yang dikumpulkan dari literatur terbaru dikompilasi dalam berbagai tabel untuk membantu pembaca untuk mendapatkan gambaran keseluruhan cepat tentang apa jenis fenomena baru-baru ini telah dipelajari, dan teknik analisis telah digunakan.

Kata Kunci: Kristal, Karakterisasi, Analisis instrumen

ABSTRACT:

Each different of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) has a fasa padat character and has a variety of analytical techniques to characterize the crystal transformation that occurs. In this review, a technique commonly used in the analysis of solid state form, what information was collected, and the advantages and disadvantages of each technique are discussed, with a focus on their application in the characterization of solid state form and monitoring the transformation of solid state form, i.e. crystallization, and the establishment of cocrystal. Information gathered from the recent literature are compiled in various tables to help the reader to get a quick overall picture of what kinds of phenomena have recently been studied, and analysis techniques have been used.

Keyword : Crystal, Characterization, Instrument Analysis

Pendahuluan

Perkembangan teknologi farmasi untuk meningkatkan efektifitas dan kualitas bahan aktif farmasi (BAF) semakin jauh membuahkan hasil saat metode peningkatan luas permukaan partikel ditemukan¹. Berbagai macam metode telah dikembangkan untuk menghasilkan variasi

bentuk partikel BAF yang lebih kecil, seperti pembentukan kristal, nanopartikel, maupun pemecahan ikatan dalam di senyawa itu sendiri.

Kelarutan air yang buruk merupakan perhatian utama dalam pengembangan dan penelitian obat-obatan. Bentuk amorf pada BAF menawarkan alternatif menarik karena

kelarutan mereka yang lebih tinggi yang dapat mendukung meningkatnya laju disolusi, dan dengan demikian dapat meningkatkan bioavailabilitas.

Fasa padat *Pharmaceutical Compound*

a. Amorf

Zat padat yang tidak mempunyai struktur Kristal dikenal dengan zat *amorphous* atau *zat amorf* (a:tidak,morf:bentuk). Partikel-partikel dari zat amorf tersebut tidak mempunyai bentuk tertentu dan permanen. Bentuk amorf yang merupakan yang akan lebih cepat pada saat proses absorpsi berlangsung²⁰. Kelarutan yang lebih tinggi dari padatan amorf dikarenakan energi dan mobilitas molekul yang lebih tinggi dibandingkan dengan kristal. Namun, energi tinggi dan mobilitas molekul juga membuat padatan amorf tidak stabil secara fisik. Selama operasi dan / atau penyimpanan, bahan bentuk amorf cenderung untuk kembali ke dalam bentuk kristal metastabil.

b. Kristalin

Kristal adalah suatu padatan yang atom, molekul, atau ion penyusunnya terkemas secara teratur dan polanya berulang melebar

secara tiga dimensi. Secara umum, zat cair membentuk kristal ketika mengalami proses pemadatan. Pada kondisi ideal, hasilnya bisa berupa kristal tunggal, yang semua atom-atom dalam padatannya "terpasang" pada kisi atau struktur kristal yang sama, tapi, secara umum, kebanyakan kristal terbentuk secara simultan sehingga menghasilkan padatan polikristalin atau polimorf.

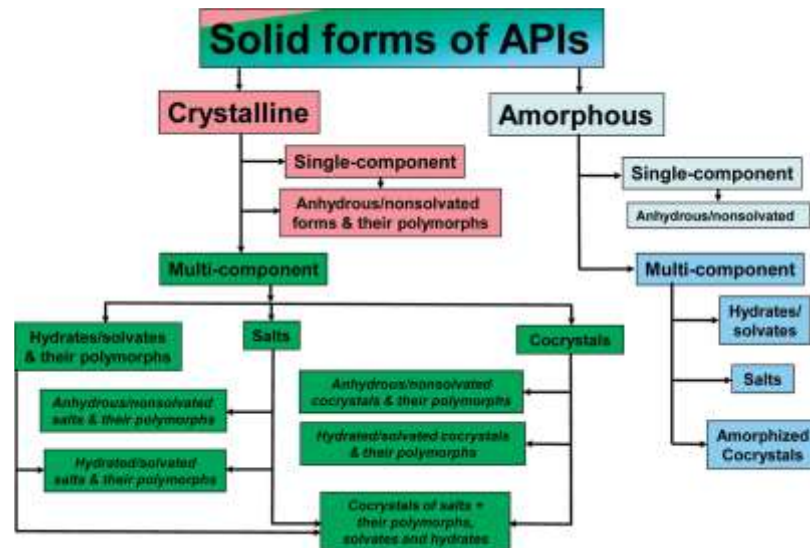
Polimorf terutama polimorf yang metastabil sering menunjukkan kelarutan yang lebih baik daripada bentuk polimorfik stabil. Namun, keuntungan kelarutan bentuk metastabil biasanya tidak dapat dipastikan dibandingkan dengan bentuk amorf seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

Polimorf diketahui menimbulkan perbedaan yang signifikan dalam sifat fisikokimia senyawa, misalnya, titik leleh, kepadatan, morfologi, kelarutan dan warna. Hal ini dapat berdampak pada stabilitas (fisik dan kimia), bioavailabilitas dan kestabilan selama manufaktur maupun setelah distribusi. Dalam kasus lain, sebuah

polimorf tidak diinginkan bahkan bisa menjadi racun.

Selain polimorf, bentuk kristal lain seperti garam dan ko-kristal telah menarik

minat dari akademisi farmasi karena bentuk potensinya untuk mengatasi kelarutan air yang buruk tanpa berdampak pada stabilitasnya.



Gambar 1. Klasifikasi *Solid State* Bahan Aktif Farmasi².

Kristalisasi

Kristal memiliki struktur tiga dimensi yang bergantung pada gaya molekularnya. Kristalisasi itu sendiri dibagi menjadi dua proses, yaitu nukleasi dan pertumbuhan kristal^{5,6}. Nuklei stabil hanya pada saat mencapai ukuran kritis dan ukuran tersebut sangat bergantung pada supersaturasi dan temperatur⁶. Setiap fasa padat memiliki perbedaan solubilitas, semakin banyak fasa yang stabil secara termodinamika bergantung pada level supersaturasi dari pelarut. Menurut Ostwald's *rule of stages*, kristal yang utama adalah yang memiliki

batasan energi paling kecil (energi paling besar, metastabil)⁷.

Banyak penelitian mengenai BAF yang ikut serta membahas berbagai bentuk solid yang mempengaruhi produksi kristal. Bentuk-bentuk tersebut termasuk polimorf, garam, dan ko-kristal^{3,4}.

Karakterisasi kristal merupakan hal yang penting untuk dilakukan dalam tahapan produksi bahan farmasi. Ada banyak metode karakterisasi yang diketahui berguna untuk mengetahui dan mengontrol tahapan kristalisasi dan metode-metode ini

sangat bergantung pada sifat kunci dari bahan yang akan diinvestigasi¹⁸.

Tinjauan ini ditujukan untuk memperoleh gambaran yang jelas mengenai proses analisis berbagai fasa

padat dari suatu kristal BAF yang dapat disesuaikan dengan properti dari suatu obat.

Teknik karakterisasi Kristal berdasarkan fasa padat

Tabel 1. Teknik analisis pada karakterisasi fasa padat BAF

Teknik analisis	keterangan	kelebihan	kekurangan
Molekular			
Spektroskopi	- Vibrasi	- Jumlah sampel	- preparasi
Mid-IR, FTIR, ATR ^{9,10, 8}	intramolekular, ikatan hidrogen pada bentuk polimorfis yaitu pergantian <i>peak</i> dan pada bentuk amorf yaitu pelebaran <i>peak</i>	sedikit - Akuisisi data yang relatif cepat	sampel pada FT-IR dan DRIFTS dapat menginduksi transformasi fasa padat
	- Melengkapi Spektroskopi raman	- Instrumen yang mudah dibaca	- interferensi dari kelembaban lingkungan
	- Informasi kimiawi yang spasial dengan setup imaging	- Tidak membutuhkan preparasi sampel untuk ATR	- pemanasan lokal sampel fluoresensi sampel
Raman ¹¹	- Vibrasi intramolekul bentuk polimorf : pita unik, perubahan <i>peak</i>	- Jumlah sampel sedikit	- fotodegradasi

	Bentuk amorf	:	-	Tidak
	pelebaran <i>peak</i>			membuthkan
	- Melengkapi			preparasi
	spektroskopi infra			sampel
	merah		-	Non-destruktif
	- Informasi kimiawi		-	kemampuan
	yang spaisal dengan			untuk penetrasi
	setup imaging			melalui wadah
				kaca
			-	ketersediaan
				serat optik
			-	pada frekuensi
				rendah dapat
				digunakan
				untuk analisis
				level partikulat
	- Nuclei dan interaksi		- non	- data akuisisi
Fasa padat	kimia		destruktif	lama
nuclear	- Interaksi molekul		- kuantitatif	- relatif mahal
magnetic	obat-obat atau obat-		dan	
resonance (ss-	ekspien		kualitatif	
NMR) ^{9,13,17}				

Partikulat

Spektroskopi

Terahertz	-	vibrasi	-	jumlah sampel	-	spektrum
pulsed		intramolekular dan		sedikit (5-40		dipengaruhi
Spectroscopy ¹⁸		kisi		mg)		oleh air
		bentuk polimorf :	-	data akuisisi	-	kemiringan
		peak unik		cepat		dasar mungkin
		bentuk amorf : tanpa		(milidetik)		atau tidak
		fitur spektra				memberikan
						efek pada
						interpretasi
						hasil
					-	relatif mahal
					-	membutuhkan
X-ray	-	informasi struktur 5-				kompresi pelet
Powder X-ray		90°2θ	-	jumlah sampel		ketebalan 0,5-3
Diffraction ^{3, 10,}		bentuk polimorf :		>50 mg		mm
¹²		difraksi peak unik	-	non destruktif	-	ukuran partikel
		bentuk amorf : tidak	-	kualitatif dan		dibutuhkan
		memiliki peak,		kuantitatif		100µm untuk
		<i>broad halo</i>				meminimalisir
	-	derajat kristalin				penghamburan

	- metode tradisional	- membutuhkan orientasi
	- informasi struktural	
Single Crystal Diffraction ^{10, 15}	0.01 hingga $3^{\circ} 2\theta$	- non destruktif - tidak ada informasi mengenai struktur kimia - probe memiliki struktur yang besar (nm - μm) - membutuhkan kristal tunggal dengan ukuran >0.1 mm - konvensional dan membutuhkan akuisisi data yang lama - membutuhkan interpretasi data lebih lanjut
		- membutuhkan sedikit sampel
Differential scanning calorimetry (DSC) ^{8, 10, 12, 13, 15, 16}	- elemen thermal : <i>glass-thermal</i> temperature (Tg), temperature	- kualitatif dan kuantitatif - sampel tidak dapat digunakan ulang - tidak ada informasi

		kristalisasi (Tc) dan suhu lebur (Tm),		mengenai <i>chemical-environment</i>		
		- interaksi obat-obat dan obat-eksipien		- tidak dapat menyelesaikan masalah <i>overlapping</i>		
<i>Bulk</i>						
Titrasi Karl	-	kandungan air	-	Sensitivitas	-	Sampel harus
Fischer ³	-	penggunaan pada konjugasi dengan TGA/DVS	-	Tinggi Analisis cepat	-	dilarutkan Ukuran sampel >50 mg
	-	luas area sampel				

Tabel 2. Analisis Kristal fasa padat Bahan Aktif Farmasi

BAF/Sampel	Tahun	Deskripsi/Hasil studi	Metode Kristalisasi	Metode analisis	Keterangan
Sulfathiazol ¹⁶	2010	Sulfathiazol ditemukan memiliki bentuk kristal polimorf	Kristalisasi dari pelarut organik	DSC Mikroskop <i>stage light</i>	dan <i>hot-</i> Menggunakan intensitas cahaya dari mikroskop cahaya sebagai alternatif

					analisis	
					kualitatif	
Teofilin ^{9, 17}	2014	Elusidasi pengaruh interaksi intermolekular dan intramolekular di fasa kristalin pada ikatan hidrogen yang terjadi	Ko-kristalisasi dengan koformer asam dikarboksilat	NMR Spektroskopi, FT-IR spektroskopi,	Spektra ko-kristal Teofilin dengan NMR menunjukkan tidak terjadinya superposisi .	
Kalsium Atrovastatin ³	2010	Melakukan karakterisasi fasa padat kristalin komersial dari ATC	Pemanasan in situ dengan DSC	XRPD, DSC, - Thermogravimetri, titrasi karl fischer, Scanning electron microscopy, hot stage microscopy, Sessile drop contact angle measurement, disolusi intrinsik		
Mebendazol ¹⁰	2012	Evaluasi potensial ko-kristalisasi mebendazol.	Ko-kristalisasi dengan metode RCM	FTIR, DSC, - PXRD, Single-Crystal X-ray Diffraction,		

			(<i>reaction</i> <i>crystalization</i> <i>method</i>) dan LAG (<i>Liquid</i> <i>assisted</i> <i>grinding</i>)	disolusi, stabilitas dan	
Nitrendipin ¹¹	2012	Analisis <i>imaging</i> kristal untuk monitoring fase nukleasi selama pertumbuhan kristal	<i>Antisolvent</i> <i>crystallization</i>	Spektroskopi Raman, Polarized light microscopy	
Piroxicam ¹¹	2012	Analisis <i>imaging</i> kristal untuk monitoring fase nukleasi selama pertumbuhan kristal	Kristalisasi dengan Dispersi Solid	Spektroskopi Raman, polarized light microscopy	
Indometasin ⁸	2012	Investigasi formasi kokristal dan stabilitas	Ko- kristalisasi dengan <i>solid</i> <i>state grinding</i>	FTIR, DSC, dan stabilitas	Estimasi kuantitatif spektra FTIR dengan

							<i>Gaussian- Lorenzian Function</i>
Kuinidin ¹³	2010	Aplikasi sintesis heterosinton pada ko-kristalisasi kuinidin-metil paraben	Ko-Kristalisasi dengan Solvent Evaporation	Solid state-NMR, Difraksi X-ray			
Isoniazid ¹⁵	2010	Identifikasi homosinton yang paling mungkin untuk membentuk kristalisasi isoniazid dengan asam karboksilat	Ko-kristalisasi	DSC, Single Crystal X-ray Diffraction, Powder X-ray diffraction			
Norfloxacin ¹²	2010	Identifikasi sifat fasa padat dari kristal norfloxacin	Vapor diffusion oleh MTBE ke larutan DMF pada temperatur ruangan	PXRD, Single Crystal X-Ray Diffraction, DSC, TGA, HSM	Dua struktur polimorf ditemukan pada saat prosedur Single Crystal C-ray		

Diffraction
dilaksanakan

Metode X-Ray Diffraction

Berdasarkan survei ini analisis bentuk kristal biasanya melibatkan penggunaan baik PXRD atau metode spektroskopi atau kombinasi keduanya. Preferensi untuk PXRD dan metode spektroskopi dapat dikaitkan dengan difraksi/spektrum yang unik untuk setiap bentuk polimorfik. PXRD merupakan metode yang cenderung langsung mendeteksi sifat kisi kristal. Perubahan pola difraksi merupakan informasi terbentuknya polimorfisme baru. Metode spektroskopi tidak langsung mengukur sifat kisi, tapi dengan mengukur interaksi intra dan antarmolekul dari molekul-molekul dalam padatan, metode ini juga memberikan informasi struktural. Banyak contoh ada di mana transformasi polimorfik yang benar-benar dijelaskan menggunakan PXRD dan / atau metode spektroskopi hanya ^{3,10, 11}.

Ketika mendalami karakterisasi struktur kristal atau struktur molekul dalam

kristal yang dibutuhkan, *Single Crystal X-Ray Diffraction* (SCXRD) dan teknik ss-NMR memberikan informasi yang berguna. Namun, mereka tidak lebih umum daripada teknik-teknik yang disebutkan sebelumnya, karena fakta bahwa keduanya membutuhkan persyaratan yang cukup suli: SCXRD membutuhkan ketentuan kristal tunggal > 0.1mm¹⁵ dan persiapan tersebut tidak selalu mudah. ss-NMR di sisi lain membutuhkan persiapan sampel yang sangat sedikit dan bahkan bentuk sediaan dapat dianalisis¹⁷, tapi kekurangan dari teknik ini adalah bahwa waktu pengukuran cukup panjang. Spektroskopi *Terahertz-Pulsed* (TPS) adalah teknik lain spektroskopi getaran yang telah digunakan untuk berbagai aplikasi farmasi¹⁸, namun tidak termasuk dalam analisis sepuluh sampel yang ditinjau. Berbeda dengan teknik spektroskopi yang disebutkan di atas, TPS adalah teknik tingkat particulate-daripada teknik amolecular-tingkat;

langsung mendeteksi fenomena kisi-tingkat (inframerah aktif mode getaran di wilayah inframerah-jauh dan sub-milimeter dari spektrum elektromagnetik), dan karena itu dapat digunakan untuk karakterisasi bentuk kristal yang berbeda¹⁸. TPS dapat sangat berguna ketika menyelidiki sampel dengan perbedaan struktural kecil atau biasa yang mungkin sulit untuk mendeteksi dengan teknik analisis lainnya.

Metode Spektroskopi

Spektroskopi Raman dan *Fourier transform infrared* (FT-IR), cenderung lebih praktis dibandingkan metode spektroskopi lainnya karena tidak ada persiapan sampel diperlukan sebelum sampel analisis. Raman dan IR spektroskopi adalah alat yang kuat dan sensitif untuk studi fasa padat kualitatif dan kuantitatif karena semua band spektral dapat diberikan ke fitur khusus dari molekul di bawah gation investigasi.

Metode Thermal

Metode Thermal memberikan informasi mendasar pada sistem polimorfik dan kristal. Teknik termal yang jauh paling populer di mencirikan polimorf adalah

DSC. sifat fisikokimia seperti suhu transisi (yaitu, untuk menentukan tiomer tiotropic / hubungan monotropic antara bentuk polimorfik) atau suhu mencair dapat dengan mudah diamati sebagai exothermic / acara endotermik di thermograms DSC; misalnya, transformasi polimorfik bentuk mebendazole C untuk membentuk A (sekitar 205-220°C)¹⁰ *melt-crystallization*. Secara kuantitatif, DSC dikombinasikan dengan metode kurva Gaussian-Lorentzian telah digunakan untuk mengukur campuran biner polimorf famotidine setelah berbagai perawatan kompresi. Oleh karena itu DSC adalah alat yang sangat berguna untuk memahami sifat termal dari fasa padat.

Ko-Kristal

Difraksi sinar-X adalah metode yang dilakukan pada karakterisasi Ko-Kristal Indometasin (tabel 2). PXRD memungkinkan indentifikasi *fingerprint* konvensional untuk mengidentifikasi bentuk polimorfisme baru dari campuran fisik BAF dan koformer. Difraksi sinar-X telah terbukti menjadi metode utama dalam menggambarkan berbagai sistem ko-kristal seperti ikatan obat-koformer¹⁸.

Ko-Kristal adalah bentuk fasa padat dengan sifat fisik yang unik (pola difraksi, spektrum, sifat termal dan kebiasaan kristal) yang berbeda dari padatan induk. Penelitian ini kembali populer dalam usaha peningkatan profil obat untuk menghasilkan bioavailabilitas yang lebih baik¹. Sebuah publikasi pada tahun 2012 menjelaskan polimorf Ko-Kristal, panduan yang berguna untuk desain dan sintesis serta metode karakterisasi digunakan untuk lebih memahami sifat fisik Ko-Kristal¹⁹.

Pembentukan Ko-kristal sebagian besar didasarkan pada homosynthon (yaitu, asam-asam) atau formasi heterosynthon (yaitu, asam-amida). Metode yang umum diterapkan dari kokristalisasi dengan mekanokimia (*Liquid-assisted* dan *Solid Grinding*), solusi dimediasi (kristalisasi reaksi, kristalisasi slurry-, co-evaporasi, deliquescence di lingkungan kelembaban tinggi), dan baru-baru superkritik metode cairan, misalnya, untuk indometasin-saccharin⁸.

Simpulan

Terdapat berbagai teknik analisis yang tersedia untuk mengkarakterisasi dan

memantau transformasi fasa padat bahan aktif farmasi. Namun, metode pilihan tergantung pada jenis dan kedalaman informasi yang dibutuhkan. Umumnya, pendekatan kombinasi menggunakan setidaknya dua metode yang saling melengkapi dianjurkan.

Dalam *review* ini tiga metode yang paling umum digunakan adalah DSC, PXRD, SCXRD, dan spektroskopi FT-IR. Analisis menggunakan teknik-teknik ini memberikan gambaran yang baik tentang karakteristik fasa padat dari sampel yang menarik karena mereka mencakup berbagai sifat fisikokimia (kristalografi, thermal, molekuler dan morfologi, dari masing-masingnya). PXRD dan SCXRD adalah metode pilihan untuk analisis kristalografi.

Ucapan Terimakasih

Dengan penuh rasa hormat penulis mengucapkan terimakasih kepada Bapak Rizki Abdullah sebagai dosen matakuliah Metodologi Penelitian dan Bapak Yoga Windhu Wardhana sebagai dosen pembimbing penulisan artikel ini

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian kepenulisan dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Rogers TL, Nelsen AC, Hu J, Brown JN, Sarkari M, Young TJ, et al. A novel particle engineering technology to enhance dissolution of poorly water soluble drugs: Spray-freezing into liquid. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002;54(3):271–80.
2. Aitipamula S, Banerjee R, Bansal AK, Biradha K, M.L. C, Choudhury AR. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? *Cryst Growth Des* [Internet]. 2012;12:2147–52. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cg3002948>
3. Shete G, Puri V, Kumar L, Bansal AK. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2010;11(2):598–609. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2902319&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Price SL. Predicting crystal structures of organic compounds. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2014;43(7):2098–111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263977>
5. Huang Y, Dai W-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. Elsevier; 2014;4(1):18–25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383513000968>
6. Chen J, Sarma B, Evans JMB, Myerson AS. Pharmaceutical crystallization. *Cryst Growth Des.* 2011;11(4):887–95.
7. Rohani S. Applications of the crystallization process in the pharmaceutical industry. *Front Chem Eng China.* 2010;4(1):2–9.
8. Zhang GC, Lin HL, Lin SY. Thermal analysis and FTIR spectral curve-fitting investigation of formation mechanism and stability of indomethacin-saccharin cocrystals via fasa padat grinding process. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;66:162–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2012.03.039>
9. Pindelska E, Sokal A, Szeleszczuk L, Pisklak DM, Kolodziejski W. Fasa padat NMR studies of theophylline cocrystals with dicarboxylic acids. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;100:322–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2014.07.011>
10. Chen J-M, Wang Z-Z, Wu C-B, Li S, Lu T-B. Crystal engineering approach to improve the solubility of mebendazole. *CrystEngComm.* 2012;14(19):6221–9.
11. Xia D, Cui F, Piao H, Cun D, Piao H, Jiang Y, et al. Effect of crystal size on the in vitro dissolution and oral absorption of nitrendipine in rats. *Pharm Res.* 2010;27(9):1965–76.
12. Puigjaner C, Barbas R, Portell A, Font-Bardia M, Alcobé X, Prohens R. Revisiting the solid state of Norfloxacin. *Cryst Growth Des.* 2010;10(7):2948–53.
13. Khan M, Enkelmann V, Brunklaus G. Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals: Application of methyl paraben as molecular hook. *J Am Chem Soc.* 2010;132(14):5254–63.
14. Gryl M, Cenedese S, Stadnicka K. Crystal engineering and charge density study of pharmaceutical nonlinear optical material: melamine-barbital cocrystal. *J Phys Chem C.* 2015;119(1):590–8.
15. Lemmerer A, Bernstein J, Kahlenberg V. One-pot covalent and supramolecular synthesis of

- pharmaceutical co-crystals using the API isoniazid: a potential supramolecular reagent. CrystEngComm [Internet]. 2010;12(10):2856. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c000473a>
16. M.R. Abu Bakar, Z. Nagy, C. Rielly, A combined approach of differential scanning calorimetry and hot-stage microscopy with image analysis in the investigation of sulfathiazole polymorphism, J. Therm. Anal. Calorim. 99 (2010) 609–619
 17. Seton L, Khamar D, Bradshaw IJ, Hutcheon GA. Solid state forms of theophylline: Presenting a new anhydrous polymorph. Cryst Growth Des. 2010;10(9):3879–86.
 18. Chieng N, Rades T, Aaltonen J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. J Pharm Biomed Anal [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;55(4):618–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2010.12.020>
 19. Brittain HG. Cocrystal systems of pharmaceutical interest: 2011 [Internet]. Vol. 12, Crystal Growth and Design. Elsevier Masson SAS; 2012. 5823-5832 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1871-5125\(10\)35009-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1871-5125(10)35009-6)