

REVIEW ARTIKEL : KOKRISTALISASI METODE SOLVENT EVAPORATION DAN DRYGRINDING

Shafira, Dika Pramita Destiani

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Email: shafirasungkar24@gmail.com

Abstrak

Kokristalisasi merupakan proses pembentukan ko-kristal yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif farmasi. Ko-kristal terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan yang disebut dengan koformer yang dihubungkan oleh ikatan hidrogen dan *van der waals*. Metode kokristalisasi yang paling sering digunakan adalah metode *solvent evaporation* dan *dry grinding*. Studi kali ini membahas kelebihan dan kekurangan dari dua metode tersebut sehingga dapat dipilih metode yang efektif dan efisien untuk sintesis kokristal, berdasarkan hasil review 20 jurnal yang 10 diantaranya menggunakan metode *solvent evaporation* dan 10 lainnya menggunakan metode *dry grinding*. Metode *solvent evaporation* memiliki nilai peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan metode *dry grinding* sehingga metode tersebut dinilai lebih efektif dan efisien.

Kata kunci : Ko-kristal, *sovent evaporation*, *dry grinding*

Abstract

Cocrystalization is process synthesis of cocrystal for improved solubility of active pharmaceutical ingredients. Cocrystal constitutes active pharmaceutical ingredients and benign substance called a coformer. The method crystalization which commonly used are solvent evaporation method and dry grinding method. This study dissusses the advantages and disadvantages of these two method for selecting the method which effective and efficient for synthesis cocrystal, based on review 20 journals : 10 journal using solvent evaporation method and 10 journal using dry grinding method. Percent solubility and dissolution of solvent evaporation method increase higher than dry grinding method so solvent evaporation method is effective and efficient method for synthesis cocrystal.

Keywords : Co-crystal, solvent evaporation, dry grinding

Diserahkan: 30 Agustus 2018, Diterima 1 September 2018

PENDAHULUAN

Obat-obatan yang sudah beredar dipasaran jarang dalam bentuk zat aktifnya, hal ini terjadi karena kebanyakan dari zat aktif memiliki kelarutan yang kurang baik selain dari masalah toksisitas atau kurangnya efikasi suatu obat. Kelarutan merupakan faktor utama dari proses biofarmasetika sehingga dengan adanya kemajuan di bidang ilmu

pengetahuan dan teknologi banyak sekali metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan, salah satunya adalah metode kokristalisasi yang sedang dikembangkan.

Kokristalisasi merupakan metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi tanpa adanya perubahan pada aktivitas farmakologi (He,2008). Kokristal terdiri

dari dua senyawa yakni zat aktif farmasi dan koformer (pembentuk kokristal) yang pada umumnya berada pada posisi netral (Qiao et al, 2011). Kokristal yang dihasilkan akan memiliki sifat fisikokimia yang lebih unggul dari zat aktif farmasi tersebut (Zaini et al, 2011). Kokristal ini akan memiliki interaksi intramolekular dan ikatan non kovalen yaitu ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals yang memiliki peranan yang penting dalam proses kokristalisasi. Ikatan hidrogen ini akan membentuk formasi supermolekular sinton yang terdiri dari dua jenis formasi yaitu homosinton dan heterosinton (Qiao et al, 2011).

Banyak metode yang dapat digunakan untuk pembentuk kokristal, antara lain adalah metode *solvent evaporation*, teknik peleburan, *grinding* (penggerusan), *solvent reduced* (teknik *slurrying* dan *solvent drop grinding*). Metode *solvent evaporation* merupakan teknik yang paling sering digunakan dimana pada metode ini zat aktif farmasi dan koformer dicampurkan dengan perbandingan stoikiometri kemudian dilarutkan dalam pelarut yang cocok dan hasilnya dibiarkan menguap (Jayasankar et al., 2006). Metode *grinding* dikenal juga dengan *mechanical milling* dimana koformer dan zat aktif farmasi digerus bersamaan menggunakan mortir dan stamper (Zaini et al, 2011). Terdapat 2 jenis metode *grinding* yaitu *dry grinding*

dan *solvent drop grinding*. *Solvent drop grinding* ini hampir sama dengan *solvent evaporation* namun perbedaannya adalah jumlah pelarut yang digunakan lebih sedikit sedangkan apabila *dry grinding* sama sekali tidak menggunakan pelarut. Pelarut berfungsi sebagai katalis dalam proses kokristalisasi (Qiao et al., 2001).

Dalam studi ini dipilih metode sintesis kokristal yaitu *solvent evaporation* dan *dry grinding* karena kedua metode tersebut merupakan metode yang paling sering digunakan dengan koformer yang berbeda-beda sehingga diharapkan ke depannya pemilihan metode sintesis kokristal dapat lebih efektif dan efisien.

METODOLOGI PENELITIAN

Pencarian dan strategi pencarian

Strategi yang digunakan untuk mencari data acuan dalam review article ini yaitu menelusuri internet dengan menggunakan browser Mozilla Firefox pada situs google scholar, science direct, dan ncbi. Kata kunci yang digunakan di antaranya adalah “Cocrystalization”, “Cocrystal solvent evaporation”, “Cocrystal grinding method” dan “Cocrystal Dry grinding method”.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Data yang diperoleh diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu sintesis dan atau karakterisasi kokristal metode

solvent evaporation dan dry grinding dan jenis artikel yang merupakan *original research* sedangkan kriteria eksklusi yaitu

metode lain sintesis kokristal dan tahun publikasi lebih dari 10 tahun yang lalu (dibawah tahun 2008).

HASIL

Tabel 1 Hasil Evaluasi Kokristal Metode Solvent Evaporation

No	Referensi	API	Koformer	Hasil
1.	Setyawan et al, 2013.	Artesunate	Nikotinamid	Kokristal artesunate-nikotinamid dengan perbandingan 1:1 memiliki kelarutan dan laju disolusi 2x lebih tinggi dibandingkan dengan artesunate murni atau peningkatan sebesar 10 %.
2.	Sopyan et al, 2017.	Simvastatin	sakarin	Kelarutan dan laju disolusi simvastatin meningkat secara signifikan (2x lebih tinggi) bila dibandingkan dengan simvastatin murni.
3.	Mounika et al, 2015.	fexofenadine	Asam tartrat	Kelarutan fexofenadine-as.tartrat meningkat 2x lebih tinggi dari zat aktif murni dan laju disolusinya meningkat sebanyak 13 %.
4.	Bakhtiar et	Katekin	Nikotinamid	Terjadi kenaikan

No	Referensi	API	Koformer	Hasil
	al, 2015.			kelarutan zat aktif dengan koformer namun tidak signifikan dari kelarutan sebelumnya. Peningkatannya sebesar 10 %.
5.	Wicaksono et al, 2017.	Ketoprofen	Asam malonat	Kelarutan dan laju disolusi ketoprofen-as. malonat meningkat 4x lebih tinggi dibandingkan dengan ketoprofen murni dengan perbandingan terbaik zat aktif:koformer adalah 2:1.
6.	Agustiani et al, 2015.	Glimepirid	Asam Malonat	Kelarutan glimepid-as. malonat meningkat 7x dari 0,0050 mg/ml menjadi 0,0366 mg/ml dengan perbandingan 4:6.
7.	Gaikwad et al, 2017.	Fenofibrate	Sukrosa, sakarin, asam suksinat	Penigkatan laju disolusi sebesar 44,56 % dan semua koformer berpengaruh terhadap peningkatan

No	Referensi	API	Koformer	Hasil
				kelarutan dan disolusi fenofibrate dengan perbandingan zat aktif: koformer = 1:1.
8.	Savjani dan Pathak, 2016.	Acyclovir	Asam tartrat	Peningkatan laju disolusi acyclovir-asam tartrat sebesar 12 % bila dibandingkan zat aktif murni dengan perbandingan 1:1.
9.	Gozali et al, 2012.	Kalsium atovastatin	isonikotinamid	Kelarutan kalsium atovastatin-isonikotinamid meningkat sebesar 85,53 % bila dibandingkan dengan zat murni.
10.	Gopi et al, 2016.	Hidroklotiazid	Piperazine, pikolinamid, tetrametilpirazine, dan isonikotinamid	Peningkatan hidroklotiazid yang tinggi pada koformer piperazine dan pikolinamid.

Tabel 2 Hasil Evaluasi Kokristal Metode Dry Grinding

No	Referensi	API	Koformer	Hasil
1.	Agustiani et al, 2015.	Glimepirid	Asam Malonat	Laju disolusi meningkat dari 19,465 % menjadi 38,391 %. Atau 2x lebih besar bila dibandingkan dengan zat aktif murni.
2.	Gaikwad et al, 2017.	Fenofibrate	Sukrosa, sakarin, asam suksinat	Penigkatan laju disolusi fenofibrate-koformer sebesar 42,86

No	Referensi	API	Koformer	Hasil
				%.
3.	Zaini et al, 2017.	Sulfametoksazol	Trimethoprim	Kelarutan sulfametoksazol-trimethoprim meningkat daripada zat aktif murni.
4.	Panzade et al, 2017.	Piroksikam	Sakarin, nikotinamid, resorsinol, dan Na asetat	Laju disolusi meningkat sebesar 20 % dengan perbandingan piroksikam: koformer adalah 1:1.
5.	Sevukarajan et al, 2011.	Aceclofenac	Nikotinamid	Kelarutan dan laju disolusi aceclofenac meningkat dibanding zat aktif murni. Peningkatan kelarutan sebesar 5 %.
6.	Othman et al, 2016.	Ibuprofen	Asam amino (alanin, glisin, dan prolin)	Hanya terbentuk kokristal antara ibuprofen dengan prolin dan kelarutannya meningkat daripada zat aktif murni.
7.	Bruni et al, 2013.	Acyclovir	Asam glutarat dan asam fumarat	Aciclovyr-asam glutarat memiliki kelarutan yang sama dengan senyawa murni sedangkan acyclovir-asam fumarat memiliki kelarutan yang lebih tinggi.
8.	Latif et al,	Parasetamol	Kafein	Kelarutan dan laju

No	Referensi	API	Koformer	Hasil
	2018.			disolusi parasetamol- kafein meningkat daripada zat aktif murni.
9.	Badge et al, 2017.	Darunavir	Asam suksinat	Kelarutan dan laju disolusi darunavir- as.suksinat meningkat daripada zat aktif murni.
10.	Padrela etal, 2011.	Indometasin	Sakarin	Kelarutan dan laju disolusi indometasin- sakarin meningkat namun tidak signifikan.

PEMBAHASAN

Pada review jurnal ini akan dibahas perbandingan peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari kedua metode karena kedua sifat fisiko kimia tersebut merupakan faktor yang menentukan laju absorpsi setelah pemberian obat secara oral dan berperan dalam proses formulasi dan pengembangan zat aktif farmasi. Kelarutan bukan merupakan suatu standar uji kemurnian, tetapi kelarutan disini dimaksudkan sebagai informasi peracikan dan pengolahan suatu zat aktif (Depkes RI, 1995). Disolusi adalah proses suatu zat padat masuk kedalam suatu pelarut atau dapat diartikan sebagai proses melarutnya suatu zat padat proses melarutnya suatu zat padat (Ansel, 1989).

Hasil peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari kokristal dengan koformer nikotinamid untuk metode *solvent evaporation* sebesar 10 % pada zat aktif artesunate dan katekin dibandingkan dengan metode *dry grinding* sebesar 5 %. Berdasarkan perbandingan ini, persen peningkatan kelarutan dan laju disolusi *solvent evaporation* lebih tinggi.

Hasil peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari kokristal dengan koformer sakarin untuk metode *solvent evaporation* sebesar 44,56 % untuk fenofibrate, meningkat 2 kali lebih besar dari kelarutan murni pada simvastatin (tidak disebutkan persentasenya) dibandingkan dengan metode *dry grinding* sebesar 42,86 % pada zat aktif fenofibrate dan 20 % pada zat aktif piroksikam.

Metode *solvent evaporation* memiliki peningkatan yang lebih tinggi.

Hasil peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari kokristal dengan koformer asam malonat untuk metode *solvent evaporation* sebesar 4 kali lebih besar dari zat murni pada ketoprofen dan 7 kali lebih besar dari zat murni pada glimepirid dibandingkan dengan metode *dry grinding* sebesar 2 kali lebih besar dari zat aktif pada glimepirid.

Hasil peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari kokristal dengan koformer lainnya seperti yang tertera pada tabel hasil, memiliki peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi pada metode *solvent evaporation*.

Nilai peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang diamati, rata-rata lebih besar pada *solvent evaporation*, hal ini dapat dikarenakan pada metode *solvent evaporation* karena terdapat pelarut seperti metanol maupun etanol yang berfungsi sebagai katalis (Karki, 2007). Pelarut metanol dipilih karena pelarut ini umumnya dapat melarutkan zat aktif maupun koformer sehingga akan membantu mempercepat terbentuknya ikatan dalam kokristal dan ketika metanol diuapkan maka akan terdapat residu pada cawan penguap yang dicuragai sebagai kokristal. Namun peningkatan kelarutan dan laju disolusi antara kedua metode ini tidak berbeda terlalu jauh sehingga metode *dry grinding* pun masih tergolong metode

yang baik untuk sintesis kokristal. Peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari suatu zat aktif juga dipengaruhi oleh pemilihan koformer.

Pemilihan koformer ini dapat dilakukan dengan *virtual screening*, dimana akan dianalisis ikatan hidrogen yang terbentuk antara zat aktif dengan koformer dan nilai *energy of interaction* (energi Gibbs). Banyaknya ikatan hidrogen yang terbentuk dan nilai energi Gibbs yang semakin negatif maka akan menyebabkan semakin polar senyawa tersebut. Energi Gibbs yang semakin negatif akan membuat nilai keelektronegatifan suatu senyawa makin besar dan mudah untuk beikatan (Agustiana et al, 2015). Terbentuknya ikatan antara zat aktif dan koformer akan membuat berat molekul senyawa tersebut semakin besar namun hal ini tidak membuat semakin sukar larut karena pada umumnya kelarutan dari suatu ko-kristal melalui tahapan sebagai berikut, yaitu :

1. Pemutusan ikatan antar molekul dalam ko-kristal
2. Pemutusan ikatan antar molekul dalam pelarut
3. Pembentukan ikatan antar molekul ko-kristal dengan pelarut

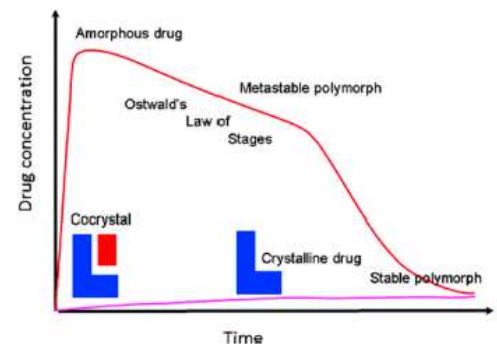
(Alhalaweh et al, 2011).

Dalam suatu kokristal terjadi peningkatan kelarutan koformer sehingga kelarutan dari zat aktif dan kokristal juga bisa meningkat. Apabila diinginkan kelarutan yang tinggi dari zat aktif maka

perlu dipilih juga suatu koformer yang memiliki kelarutan tinggi. Rodriguez dan Hornedo, 2009 menyebutkan bahwa koformer harus memiliki kelarutan 10 kali lebih tinggi dibandingkan dengan zat aktif supaya kokristal kelarutannya juga tinggi.

Peningkatan laju disolusi zat aktif merupakan hasil dari peningkatan kelarutannya yang sesuai dengan persamaan Nerst (Karagianni et al, 2018). Laju disolusi dari suatu kokristal biasanya meningkat sehingga disolusinya kurang dari 30 menit. Uji disolusi ini dapat dilakukan di dalam berbagai macam media seperti air, cairan lambung simulasi (SGF) dan cairan usus simulasi (SIF) dan dapat juga dipengaruhi oleh ukuran partikel. Peningkatan laju disolusi ini erat kaitannya dengan fenomene supersaturasi yang merupakan karakterisasi dari bentuk amorf suatu obat. Terdapat dua mekanisme dari fenomena supersaturasi yaitu spring dan parachute dalam proses absorpsi obat. Spring efek adalah kondisi dimana obat dalam kondisi amorf dan lama kelamaan kelarutannya akan meningkat, dimana terjadinya parachute efek. Kelarutan yang tinggi ini akan terus dipertahankan sampai terjadinya transisi dari bentuk amorf

menuju bentuk kristal dengan diikuti pelepasan energi. Setelah itu akan terbentuk metastabil polimorf yang memiliki kelarutan tinggi juga dan selanjutnya terbentuk satbil polimorf sesuai dengan Hk. Ostwald sampai akhirnya obat dapat diserap di dalam tubuh (Babu et al, 2011) .



Gambar 2. Konsep spring dan parachute

Perbandingan equimolar zat aktif dengan koformer dari tiap sintesis kokristal pun berbeda-beda, misalnya 1:1, 1:2, 2:1 ataupun 4:6. Perbandingan ini ditentukan dari hasil studi literatur dan juga *virtual screening* dimana perbandingan yang paling sering digunakan adalah 1:1 dan 1:2. Namun, persentase peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari suatu zat tidak selamanya lebih baik yang jumlah koformernya banyak. Kelebihan dan kekurangan dari kedua metode diatas dapat disimpulkan pada tabel berikut ini

Tabel 3 Kelebihan Dan Kekurangan Metode Solvent Evaporation Dan Dry Grinding

	Solvent Evaporation	Dry Grinding
Kelebihan	- Secara termodinamika kokristal yang dihasilkan	- Sederhana, mudah, dan efektif untuk screening

	Solvent Evaporation	Dry Grinding
	lebih banyak disukai (Jayasankar, 2006).	sintesis kokristal dengan koformer garam (Trask, 2006).
Kekurangan	- Diperlukan jumlah pelarut yang banyak. - Tingkat keberhasilan pertumbuhan kokristal rendah pada skala besar. - Hanya untuk zat aktif yang termostabil karena ada pemanasan. (Trask,2006., Doumoris et al, 2017).	- Diperlukan waktu yang lama untuk proses penggerusan. - Tidak cocok untuk semua zat aktif dengan kelarutan rendah (Trask,2006., Doumoris et al, 2017).

SIMPULAN

Berdasarkan perbandingan yang telah dilakukan diantara kedua metode, masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan. Metode solvent evaporation lebih baik dibandingkan dengan metode dry grinding karena rata-rata peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Allah SWT karena rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel review ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada dosen mata kuliah metodologi penelitian, Bapak Rizky Abdullah, PhD., yang telah memberikan tugas review jurnal ini dan

memberikan kesempatan kepada penulis untuk mempublikasikannya serta kepada Ibu Dika Pramita Destiani yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing penulis, memberikan kritik dan saran dalam penulisan artikel review ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, penulisan, dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustiani, Rini Diah et al. 2015. Peningkatan Kelarutan Dan Laju Disolusi Glimepirid Dengan Koformer Asam Malonat Melalui Metode Kokristalisasi Dan Kimia Komputasi. *Jurnal Kesehatan dan Farmasi UNISBA* ISSN : 2460-6472
- Alhalaweh A et al. 2012. pH dependent solubility of indomethacin-saccharin

and carbamazepine-saccharin cocrystals in aqueous media. *Mol Pharm* 49(9).

Ansel, 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Terjemahan: Farida Ibrahim, Edisi 30(5): 1218-1221.4, UI Press: Jakarta, 212-217.675.

Babu, N.J et al. 2011. A solubility Advantages of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystal. *Journal Cryst Growth Des* Vol 11 Halaman 2662-2679.

Badge, Shubhangi Et Al. Formulation And Evaluation Of Co-Crystals Of Poorly Water Soluble Drug. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*.

Bakthiar, Amri et al. 2015. Pembentukan Kokristal Katekin dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan* Vol 2(2) Halaman 28-31.

Bruni G et al. 2013. Preparation and physicochemical characterization of acyclovir cocrystals with improved dissolution properties. *Journal Pharmaceutic Science* 102(11).

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. Farmakope Indonesia IV. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Doumoris, Dennis et al. 2017. Advanced Methodologies for Cocrystal Synthesis. *AdVANCED Drug Delivery Review*. Available online at : www.elsevier.com/locate/addr [Diakses pada 22 Juni 2018].

Gaikwad et al. 2017. Preparation and Characterization of Molecular Complexes of Fenofibrate Cocrystal. *Asian Journal of Pharmaceutical* Vol 11(4).

Gopi, Shanmukha Prasad et al. 2016. New Cocrystals of Hydrochlorothiazide: Optimizing Solubility and Membrane Diffusivity. *Journal Cryst Growth Des*.

Gozali, Dolih Et Al. 2012. Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin Dengan Isonikotinamid Dan

Karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia* Vol 15(2) Halaman 103-110

He et al. 2008. Screening For Co-Crystallization Tendency: The Role Of Intermolecular Interactions. *J Phys Chem B* 112: 9890-9895.

Jayasankar A, Somwangthanaroj A et al. 2006. Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. *Pharmaceutical Research* 23:2381-2392

Karagiani, Anna et al. 2018. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Journal Pharmaceutics* 10(18).

Karki, S. T et al. 2007. Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid assisted grinding. *Molecular pharmaceutics* 4 (3) Halaman 347-354.

Latif S et al. 2018. Development of paracetamol-caffeine co-crystals to improve compressional, formulation and in vivo performance. *Drug Dev Ind Pharm*. 44(7) Halaman 1099-1108.

Mounika, P et al. 2015. Preparation and Characterization of Novel Co-Crystal Forms of Fexofenadine. *International Journal of Innovative Pharmaceutical Research* 6(1) Halaman 458-463.

Othman, Muhammad Fitri Et Al. 2016. *Ibuprofen-Amino Acids Co-Crystal Screening Via Co-Grinding Methods*. ICCPE. DOI: 10.1051/Mateconf/20166.

Padrela, Luis et al. 2011. Powder X-ray diffraction method for the quantification of cocrystals in the crystallization mixture. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 38 (8) Halaman 923-9.

Panzade, Prabhakar et al. 2017. Pharmaceutical Cocrystal of Piroxicam: Design, Formulation and

- Evaluation. *Adv Pharm Bull* 7 (3) Halaman 399-408.
- Qiao, N., et al. 2011. Pharmaceutical cococrystal: An overview. *Internasional Journal of Pharmaceutic*. 419: 1-11.
- Rodriguez dan Hornedo, N. 2009. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cococrystal. *Journal Cryst. Growth Des* 9 Halaman 2252-2264.
- Savjani, Jignasa Ketan dan Chirag Pathak. 2016. Improvement Of Physicochemical Parameters Of Acyclovir Using Cococrystallization Approach. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 52 (4).
- Setyawan, Dwi Et Al. 2014. Preparation And Characterization Of Artesunate - Nicotinamide Cococrystal By Solvent Evaporation And Slurry Method. *Asian Journal of Pharmaceutical And Clinical Research* 7(1) Halaman 62-65.
- Sevukarajan et al. 2011. Synthesis and Characterization of a Pharmaceutical Co-Crystal: (Aceclofenac: Nicotinamide). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* Vol 3(6) Halaman 1288-1293.
- Sopyan, Iyan et al. 2017. Cococrystallization: A Tool to Enhance Solubility and Dissolution Rate of Simvastatin. *Journal Young Pharm* 9(2) Halaman 183-186.
- Trask, A. V., D. A Haynes, W. D S.Motherwell, W. Jones. 2006 . Screening of crystalline salts via mechanochemistry. *Chem.Commun.* Halaman 51-53.
- Wicaksono, Yudi et al. 2017. Formation of Ketoprofen-Malonic Acid Cococrystal by Solvent Evaporation Method. *Indones. J. Chem* 17 (2) Halaman 161 – 166.
- Zaini, E., et al. 2011. Peningkatan Laju pelarutan trimetoprim melalui metode kokristal dengan nikotinamid. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol 5 (4) : 205-212.
- Zaini, Erizal et al. 2017. Formation and Characterization of Sulfamethoxazole-Trimethoprim Cococrystal by Milling Process. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 7 (12) Halaman 169-173.