

Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi

¹Rinta Erlianti, ²Fitrianti Darusman, ³Diar Herawati

^{1,2,3}*Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116*

e-mail : ¹rinta_sukmawijaya@yahoo.co.id, ²efit_bien@yahoo.com,

³diarmunawar@gmail.com

Abstrak. Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang termasuk ke dalam Biopharmaceutical Classification System kelas II dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi sehingga bioavailabilitas dan absorpsinya dalam saluran cerna rendah. Pada penelitian ini telah dilakukan kokristalisasi GMP menggunakan koformer asam sitrat (AST) dengan metode penggilingan (Neat Grinding dan Solvent Drop Grinding) dan penguapan pelarut (Solvent Evaporation) yang bertujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara GMP dan AST serta dapat mengetahui performa atau kinerja kokristalisasi GMP-AST terhadap kelarutan dan laju disolusi. Padatan hasil kokristalisasi dikarakterisasi dengan metode analisis termal (Differential Scanning Calorimetry), difraktometri sinar X serbuk (Powder X-Ray Diffraction) dan spektrofotometri inframerah (Fourier Transform Infra Red). Hasil identifikasi dan karakterisasi menunjukkan interaksi berupa senyawa molekular antara GMP-AST pada perbandingan molar 1:1, dengan titik kokristal pada temperatur 148,7°C. Selanjutnya, uji kelarutan dan laju disolusinya dilakukan dalam media dapar fosfat pH 7,4. Kelarutan dan laju disolusi GMP hasil kokristalisasi meningkat bila dibandingkan dengan campuran fisika dan senyawa tunggalnya.

Kata kunci : Glimepirid, kokristalisasi, senyawa molekular/kokristal, kelarutan dan laju disolusi

A. Pendahuluan

Kelarutan dan disolusi obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Ketersediaan hayati obat yang diberikan secara oral sangat bergantung terutama pada kelarutannya dalam saluran cerna dan permeabilitas obat melewati membran sel saluran cerna (Agoes, 2012). Peningkatan kelarutan dan disolusi saat ini semakin penting melihat kenyataan bahwa mayoritas obat tergolong dalam BCS kelas II. Salah satunya adalah glimepirid.

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel β pankreas. Akhir-akhir ini, penggunaan glimepirid semakin meningkat karena kelebihanannya, yaitu dosis terapi yang rendah dan resiko timbulnya efek hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya (Harahap et al, 2006). Hal ini disebabkan oleh kelarutan GMP yang praktis tidak larut dalam air dan sangat hidrofobik, yang berpengaruh pada laju disolusi dan bioavailabilitasnya.

Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dilakukan upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi GMP dengan metode kokristalisasi menggunakan asam sitrat (AST) sebagai koformer. Kokristal yang terbentuk diharapkan memiliki kelarutan yang lebih baik sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati glimepirid yang diberikan secara oral.

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara GMP dan AST serta dapat mengetahui performa atau kinerja kokristalisasi GMP-AST terhadap kelarutan dan laju disolusi.

B. Landasan Teori

Kokristalisasi

Kokristalisasi adalah interaksi fisika sistem biner antara dua atau lebih konstituen molekul, dimana salah satunya bertindak sebagai *host* (BAF) dan komponen lainnya bertindak sebagai *guest* (CCF) atau disebut juga kokristal former atau koformer yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen.

Difraksi Sinar-X

Difraksi sinar-X adalah salah satu teknik dalam karakterisasi kristal. Salah satu kegunaan dari metode ini adalah kemampuan dalam membedakan material yang bersifat kristal dan amorf. Teknik difraksi sinar-X menjadi sangat penting dalam farmasi karena merupakan metode yang paling mudah dan cepat untuk memperoleh informasi tentang struktur kristal karena mayoritas senyawa obat dijumpai dalam bentuk kristal (Soewandhi, 2006).

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan alat yang digunakan untuk mengukur jumlah energi yang diabsorpsi atau dibebaskan oleh sampel saat dipanaskan, didinginkan atau dipertahankan pada suhu konstan. Energi ini dihubungkan dengan perbedaan dalam aliran panas antara sampel dengan standar (Soewandhi, 2006).

Spektroskopi Inframerah (FT-IR)

Fourier Transform Infrared (FT-IR) sudah sering digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi obat-koformer di dalam kokristal. Adanya perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing dari obat dan koformer dengan kokristal yang dihasilkan. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah munculnya ikatan hidrogen pada kokristal.

Kelarutan

Kelarutan dapat didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler yang homogen (Martin *et al*, 1990). Kelarutan zat di dalam pelarut dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu: pelarut, interaksi solute dan solven, pH, suhu (Martin, 1990).

Laju Disolusi

Laju disolusi ialah jumlah zat aktif yang larut per satuan waktu. Faktor-faktor yang mempengaruhi laju pelarutan yaitu : sifat fisika kimia obat (kelarutan, bentuk dan ukuran partikel, adanya zat lain), formulasi sediaan dan aspek kondisi percobaan (suhu, pH, kecepatan pengadukan, viskositas) (Shargel, 2005).

C. Hasil Penelitian

Pemeriksaan Bahan Baku GMP

Pada tahap awal penelitian dilakukan pemeriksaan bahan baku GMP. Hasil pemeriksaan sesuai dengan persyaratan pada monografi yang tertera pada Farmakope Amerika edisi 30.

Tabel 1 Hasil pemeriksaan bahan baku GMP

Pemeriksaan	Pustaka (USP, 2007)	Hasil
Bentuk	Serbuk hablur	Serbuk hablur
Warna	Putih atau hampir putih	Putih
Bau	Praktis tidak berbau	Tidak berbau
Titik Lebur	204-207 °C	205,8 °C

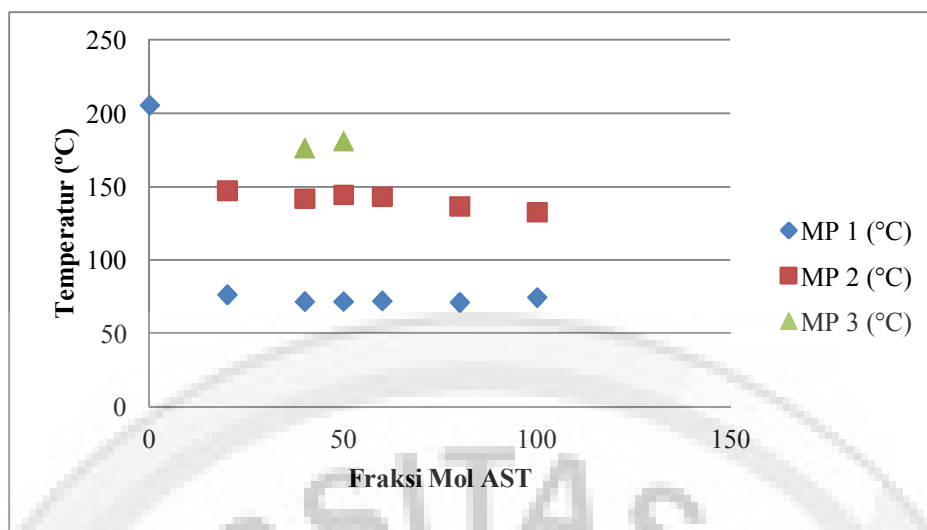
Pembuatan Diagram Fasa Sistem Biner GMP-AST

Pembuatan campuran fisik GMP-AST dengan berbagai komposisi perbandingan (Tabel 2) bertujuan untuk melihat pengaruh adanya AST terhadap laju pelarutan GMP dan untuk mengidentifikasi awal pembentukan interaksi yang mungkin terjadi antara GMP dan AST, apakah eutektik atau senyawa molekular (kokristal), yaitu dengan membuat diagram fasa sistem biner antara kedua komponen dengan cara memplot titik lebur (puncak endotermik) yang diperoleh dari hasil analisis termal menggunakan DSC terhadap campuran fisik GMP-AST (Gambar 1). AST dipilih sebagai koformer karena bersifat inert, tidak toksik dan memiliki empat donor dan tujuh akseptor ikatan hidrogen yang membuka peluang terbentuknya senyawa molekular (kokristal) bila berinteraksi dengan GMP.

Dari hasil analisis diagram fasa terlihat bahwa interaksi yang terjadi antara GMP dan AST menunjukkan fenomena pembentukan senyawa molekular (kokristal) pada perbandingan 1:1 dengan suhu lebur 181,5°C. Jika kedua komponen membentuk senyawa molekular, maka akan terdapat suhu lebur campuran yang terbentuk diantara dua titik eutektik. Hal ini sesuai dengan diagram fasa sistem biner campuran fisika GMP-AST (Gambar 1).

Tabel 2 Data Rekapitulasi Puncak Endotermik Campuran Biner GMP-AST dengan Analisis menggunakan DSC

Fraksi Mol (%)		Titik Leleh (°C)		
GMP	AST	Endotermik 1	Endotermik 2	Endotermik 3
100	0	205,8	-	-
80	20	76,7	147,7	-
60	40	72,1	142,3	176,5
50	50	72,1	144,8	181,5
40	60	72,5	143,6	-
20	80	71,5	137,0	-
0	100	74,9	132,9	-



Gambar 1 Diagram Fasa Sistem Biner Campuran Fisik GMP dan AST; T_A = Titik Lebur GMP, T_B = Titik Lebur AST, T_C = Titik Kokristal, T_E = Titik Eutektik

Skrining Pembentukan Kokristal GMP-AST (1:1) dengan Berbagai Teknik

Skrining pembentukan kokristal GMP-AST bertujuan untuk meningkatkan kelarutan GMP. Teknik pembentukan kokristal yang digunakan pada penelitian ini adalah teknik *neat grinding* (NG), *solvent drop grinding* (SDG) dan *solvent evaporation* (SE) dengan menggunakan perbandingan 1:1. Pada teknik SDG dan SE digunakan aseton sebagai pelarut, dimana baik GMP maupun AST dapat larut sempurna dalam pelarut tersebut.

Pada teknik SE, GMP-AST perbandingan 1:1 dilarutkan dalam aseton hingga keduanya terlarut sempurna secara molekular, sehingga pada saat terjadi rekristalisasi kedua komponen berinteraksi secara molekular.

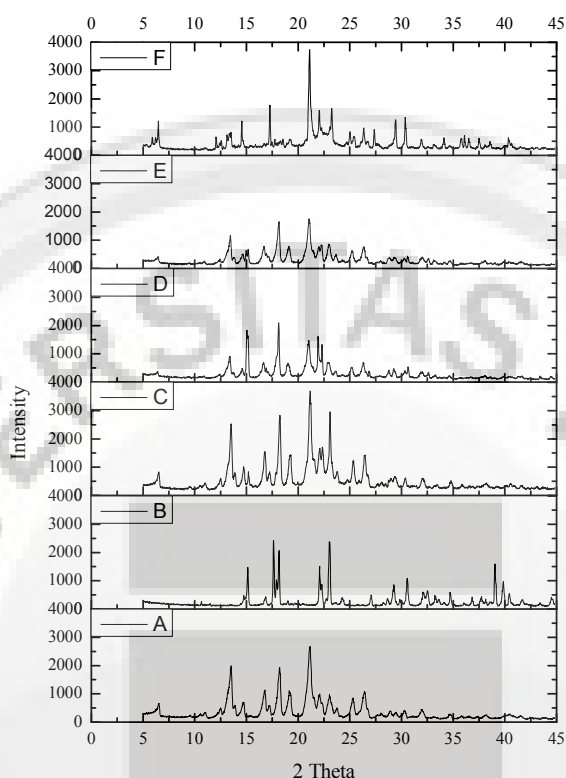
Teknik NG bertujuan untuk melihat bagaimana pengaruh energi mekanik berupa penggilingan dan tekanan tertentu. Sedangkan, teknik SDG dilakukan untuk melihat pengaruh dari adanya energi mekanis dan pelarut. Pada teknik SDG, ditambahkan sejumlah kecil pelarut (dalam bentuk tetesan) yang dapat meningkatkan laju pembentukan kokristalisasi. Pemilihan pelarut yang digunakan dalam teknik SDG sangat penting, yaitu pelarut harus mampu melarutkan setidaknya sebagian kecil dari komponen pembentuknya. Pelarut bertindak sebagai katalis yang dapat mempercepat pembentukan kokristalisasi. Pada teknik NG dan SDG energi mekanik seperti penggilingan mampu meningkatkan derajat kebebasan molekul sehingga dapat membuka konformasinya untuk saling berinteraksi, selain itu proses penggilingan bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel.

Karakterisasi Sifat Fisikokimia dan Kristalografi

Untuk memverifikasi dan memastikan jenis interaksi padatan yang terjadi antara GMP dan AST pada perbandingan 1:1, maka dilakukan analisis termal menggunakan DSC, analisis difraksi menggunakan PXRD dan analisis gugus fungsi menggunakan FT-IR. Termogram DSC, difraktogram sinar-X dan spektrum FT-IR partikel padatan hasil interaksi kedua komponen dengan perlakuan NG, SDG dan SE dibandingkan dengan komponen tunggal dan campuran fisik kedua komponen tanpa perlakuan (Gambar V.2, V.3 dan V.4).

Analisis Kristalografi (*Powder X-Ray Diffraction*)

Difraksi sinar-X merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (solid state interaction), apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak (Trask dan Jones, 2005).

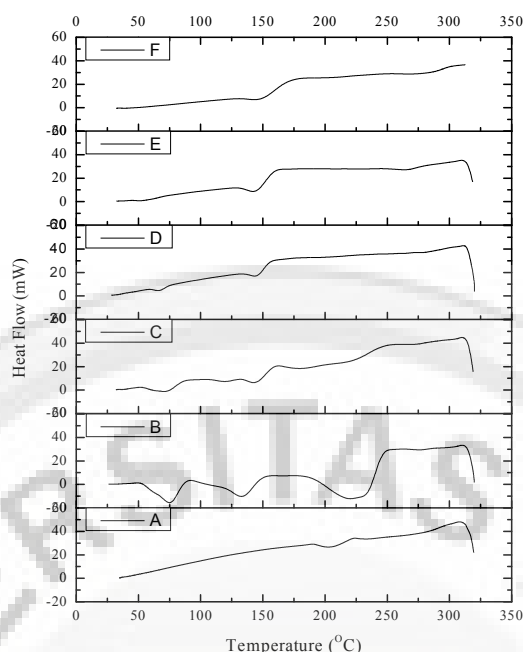


Gambar 2 Difraktogram sinar X serbuk : A) GMP, B) AST, C) Campuran fisika GMP-AST (1:1), D) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan NG, E) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan SDG, F) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan SE.

Berdasarkan difraktogram sinar X serbuk terlihat pola difraksi berbeda pada sampel hasil perlakuan SE. Dimana difraktogram sampel hasil perlakuan SE memperlihatkan adanya puncak baru pada 2 theta di $13,455^\circ$ dan $18,200^\circ$. Hal ini diduga terbentuknya senyawa molekular antara GMP-AST, yang ditunjukkan oleh perbedaan pola difraksi dengan campuran fisik kedua komponen. Sedangkan, pada difraktogram sinar X serbuk pada sampel hasil perlakuan NG dan SDG tidak menunjukkan perbedaan atau perubahan pola difraksi yang signifikan jika dibandingkan dengan difraktogram campuran fisik GMP-AST (1:1). Namun, hanya mengalami penurunan intensitas puncak saja. Penurunan intensitas ini disebabkan karena pada sampel hasil perlakuan NG dan SDG terjadi pengecilan ukuran partikel dengan kecepatan tinggi.

Analisis Termal (DSC)

Analisis termal menggunakan DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan-perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat materi diberikan energi panas berupa rekristalisasi, peleburan, desolvasi dan transformasi fase padat yang ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogram DSC.



Gambar 3 Termogram DSC : A) GMP, B) AST, C) Campuran fisika GMP-AST (1:1), D) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan NG, E) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan SDG, F) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan SE.

Pada gambar 3 termogram DSC GMP murni menunjukkan puncak endotermik pada suhu 205,8 °C dan untuk AST murni menunjukkan puncak endotermik pada suhu 132,9 °C, yang merupakan peristiwa leburan padatan masing-masing komponen (Gambar 3 A dan B).

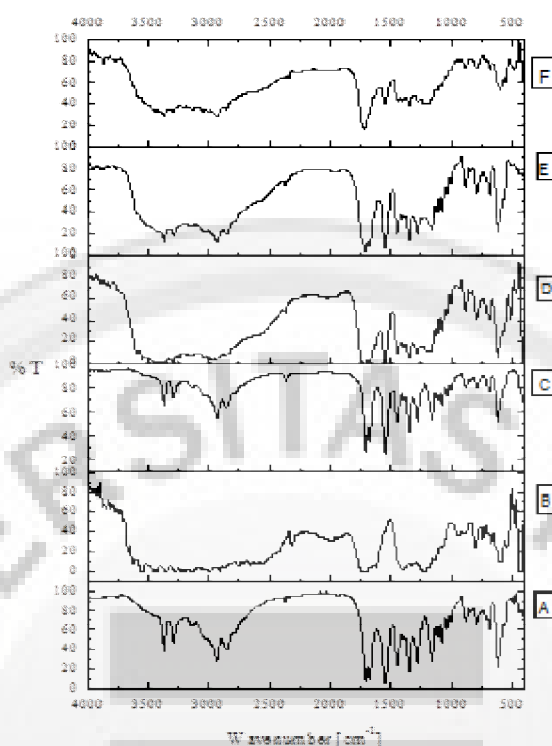
Dari termogram DSC tersebut mengindikasikan penurunan titik lebur hasil kokristalisasi yang diduga terbentuknya senyawa molekular antara GMP dan AST pada perbandingan 1:1 dari hasil perlakuan NG, SDG dan SE masing-masing pada suhu 145,3 °C, 144,3 °C dan 148,7 °C (Gambar 3 D, E dan F). Hal ini mengindikasikan bahwa kedua komponen padat mengalami transformasi secara sempurna menjadi fase kristalin baru antara GMP-AST, yang disebut dengan fase kokristal atau senyawa molekular.

Analisis Gugus Fungsi (FT-IR)

Analisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer FT-IR digunakan untuk melihat adanya interaksi dalam kokristal yang terbentuk yang dihubungkan melalui ikatan hidrogen (Bugay, 2011).

Berdasarkan spektrum FT-IR dari sampel hasil perlakuan SE terjadi perubahan bentuk puncak jika dibandingkan dengan campuran fisika GMP-AST (1:1), yaitu pada daerah sekitar 1700 cm^{-1} dan di sekitar 600 cm^{-1} . Pada spektrum FT-IR dari hasil perlakuan SE tersebut terjadi pelebaran puncak. Terlihat pelebaran puncak yang signifikan dari spektrum FT-IR hasil perlakuan SE pada 1200 cm^{-1} . Pelebaran pita atau puncak ini diduga karena terbentuk ikatan hidrogen pada struktur GMP-AST (1:1). Sedangkan, pada spektrum FT-IR dari hasil perlakuan NG dan SDG, tidak terlihat adanya puncak baru yang muncul dan tidak adanya perbedaan yang signifikan dengan campuran fisik kedua komponen. Adanya ikatan hidrogen menyebabkan puncak

melebar dan terjadi pergeseran ke arah bilangan gelombang yang lebih panjang.



Gambar 4 Spektrum FT-IR : A) GMP, B) AST, C) Campuran fisika GMP-AST (1:1), D) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan NG, E) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan SDG, F) Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan SE

Uji Kelarutan dan Laju Disolusi

Uji kelarutan dan laju disolusi dilakukan dalam media dapar fosfat pH 7,4 untuk memberikan kondisi yang tetap pada saat dilakukannya pengujian kelarutan dan laju disolusi.

Pada uji kelarutan dan disolusi GMP-AST (1:1) dilakukan penetapan kadar GMP terlarut menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 228 nm, dimana AST tidak memberikan serapan pada metode ini.

Pengujian kelarutan dilakukan terhadap GMP murni, campuran fisik GMP-AST (1:1) dan kokristal GMP-AST (1:1) hasil perlakuan NG, SDG dan SE untuk mengetahui pengaruh kokristalisasi terhadap kelarutan dibandingkan dengan GMP murni dan campuran fisiknya.

Dengan terbentuknya senyawa molekular (kokristal) dapat menyebabkan pembentukan ikatan hidrogen sehingga kelarutan akan meningkat. Dari hasil pengujian menunjukkan kelarutan GMP-AST (1:1) dari semua perlakuan lebih tinggi dibandingkan campuran fisika dan GMP murni. Sampel perlakuan SE memiliki kelarutan paling tinggi dibandingkan dengan sampel perlakuan NG, SDG, GMP murni dan campuran fisik GMP-AST (1:1), karena pada perlakuan SE kedua komponen padatan dilarutkan dengan sempurna secara molekular sehingga pada saat rekristalisasi GMP-AST (1:1) berinteraksi secara molekular.

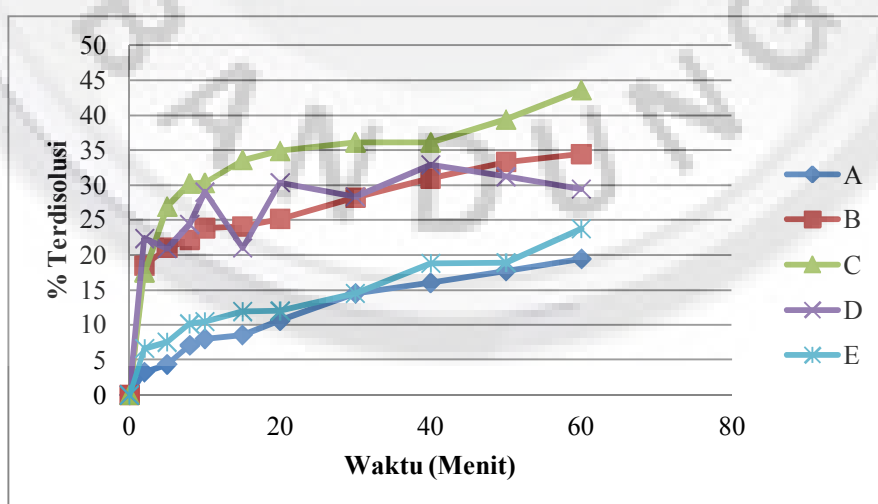
Sedangkan, pada perlakuan NG dan SDG mekanisme yang terjadi adalah amorfisasi. Dimana jika kedua komponen berada dalam kondisi amorf maka kelarutannya akan lebih tinggi dari GMP murni dan campuran fisik GMP-AST (1:1). Pada perlakuan SDG ditambahkan tetesan pelarut yang berfungsi untuk menyatukan kedua komponen, yakni GMP dan AST.

Tabel 3 Data uji kelarutan GMP-AST (1:1)

Sampel/Perlakuan	Kelarutan (mg/mL)
GMP Murni	0.0041
Campuran Fisika GMP-AST (1:1)	0.0047
Kokristal GMP-AST (1:1) dari perlakuan NG	0.0049
Kokristal GMP-AST (1:1) dari perlakuan SDG	0.0066
Kokristal GMP-AST (1:1) dari perlakuan SE	0.0341

Tabel 4 Data laju disolusi GMP-AST (1:1)

Waktu (Menit ke-)	% Terdisolusi Sampel Perlakuan λ 228 nm				
	GMP	PM	NG	SDG	SE
2	3.27	18.49	17.53	22.35	6.65
5	4.37	21.04	26.92	20.95	7.52
8	7.10	22.18	30.25	24.37	10.16
10	8.04	23.85	30.34	29.02	10.51
15	8.59	24.11	33.59	21.04	11.91
20	10.62	25.16	34.90	30.34	12.00
30	14.54	28.23	36.13	28.32	14.54
40	16.02	30.95	36.13	32.88	18.84
50	17.74	33.32	39.38	31.22	18.93
60	19.47	34.46	43.59	29.46	23.76



Gambar 5 Profil laju disolusi : A. GMP, B. Campuran fisik GMP-AST (1:1), C. Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan NG, D. Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan SDG, E. Kokristalisasi GMP-AST (1:1) dari perlakuan SE.

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi GMP dengan kokristalisasi menggunakan AST terjadinya karena interaksi senyawa molekular antara GMP-AST dengan mekanisme pengurangan ukuran partikel akibat perlakuan penggilingan atau grinding (NG dan SDG) sehingga menjadi lebih amorf. Namun, dari profil laju disolusi pada GMP-AST (1:1) sampel perlakuan SE menunjukkan profil disolusi yang paling rendah dari pada perlakuan NG dan SDG. Hal ini disebabkan karena ukuran partikel yang besar dan tidak dilakukannya proses pengayakan terlebih dahulu. Ukuran partikel sangat mempengaruhi laju disolusi, dimanase makin kecil ukuran partikel atau semakin besar luas permukaan kontak, maka laju disolusi akan semakin besar.

D. Kesimpulan

Teknik kokristalisasi antara GMP-AST pada perbandingan molar 1:1 dengan perlakuan penguapan pelarut menghasilkan interaksi berupa senyawa molekular pada temperatur 148,7°C. Pembentukan senyawa molekular ini dapat meningkatkan kelarutan GMP dari 0,0041 mg/mL menjadi 0,0341 mg/mL dengan laju disolusi pada menit ke-60 dari 19,47% menjadi 43,59% pada hasil perlakuan *neat grinding*

Daftar Pustaka

- Agoes, Goeswin. (2012). *Sediaan Farmasi Padat*. Bandung: ITB. 173-176.
- Biswal, S., J. Sahoo, P. N. Murthy. (2009). Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polyvinylpyrrolidone K90. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 10, No. 2: 329-334.
- Bugay, D. E. and H. G. Brittain. (2006). *Infrared Absorption Spectroscopy*, In: H. G. Brittain (Editor), *Spectroscopy of Pharmaceutical Solids*, New York: Taylor & Francis Group, 235.
- Chandramouli, Y., R. Gandhimathi, B. R. Yasmeen., A. Vikram., B. Mahitha and S. M. Imroz. (2012). Review On Cocrystal As An Approach With Newer Implications In Pharmaceutical Field. *IJMCA*. 2: 91-100.
- Chorkendorff, I. and J. W. Niemantsverdriet. (2003). *Concept of Modern Catalysis and Kinetics*, Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 131.
- Darusman, Fitrianti. (2014). *Peningkatan Kelarutan dan Disolusi Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi* [Thesis], Program Studi Farmasi, Kelompok Keahlian Farmasetika, Institut Teknologi Bandung, Bandung
- Depkes RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Harahap, Yahdiana., Mansur, Umar dan Sinandang, Theresia. (2006). Analisis Glimepirid Dalam Plasma Tikus. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. III, No. 1, 22-37.
- Harmita. (2006). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*, Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, 40-59.
- Hickey, M. B., Peterson, M. L., Scoppettuolo, L. A., Morrisette, S. L., Vetter, A., Guzman, H., Remenar, J. F., Zhong Zhang, Tawa, M. D., Haley, S., Zaworotko, M. J., dan Almarsson, Orn. (2007). Performance Comparison of A Co-crystal of

- Carbamazepine with Markete Product. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 67: 112-119.
- Martin, A, J. Swarbrick & . Cammarata. (1990). *Physical Pharmacy* (1st and 2nd Edition), Philadelphia: Lea & Febiger: 559-637, 846.
- Qiao, N., M. Li., W. Schlindwein., N. Malek., A. Davies and G. Trappitt. (2011). Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *International Journal of Pharmaceutics*. 419: 1-11.
- Shargel, Leon & Andrew B.C.YU. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Surabaya: Airlangga Press.
- Siregar, Charles J. P. (2010). *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : Dasar-Dasar Praktis*, Jakarta: EGC. 53-121.
- Sekhon, B. S. (2009). Pharmaceutical Co-crystals – A Review. *Ars Pharm*, Vol. 50, No. 3, 99-100.
- Soewandhi, S. N. (2006). *Kristalografi Farmasi I*, Bandung: ITB. 104-105.
- Syarif, dkk. (2007). *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*, Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesi.
- Trask, A. V., and Jones, W. (2005). Crystal Engineering of Organic Cocrystals by The Solid State Grinding Approach, *Topic on Current Chemistry*, 254, 41-70.
- United States Pharmacopoeial Convention. (2007). *The United States Pharmacopoeia 30th*, US Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, 2226-2227.
- Vishweshwar, P., Weyna, D. R., Shattock, T., dan Zawarotko, M. J. (2009). Synthesis and Structural Characterization of Cocrystal and Pharmaceutical Cocrystal: Mechanochemistry vs Slow Evaporation From Solution. *Crystal Growth & Design*, Vol. 9, No. 2. 1106-1123.