

**STUDI LITERATUR
PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL DENGAN
KOFORMER ASAM KARBOKSILAT MENGGUNAKAN
METODE *SLURRY CONVERSION* DAN *LIQUID ASSISTED
GRINDING* TERHADAP DISOLUSI ZAT AKTIF**

SKRIPSI

**SELVIA DWI UTAMI
A161035**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

STUDI LITERATUR
PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL DENGAN
KOFORMER ASAM KARBOKSILAT MENGGUNAKAN
METODE *SLURRY CONVERSION* DAN *LIQUID ASSISTED*
***GRINDING* TERHADAP DISOLUSI ZAT AKTIF**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

SELVIA DWI UTAMI
A161035



SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020

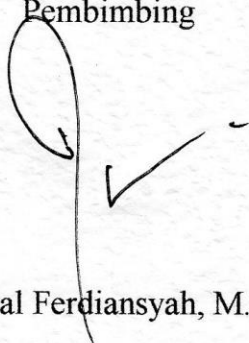
STUDI LITERATUR
PENGARUH PEMBENTUKAN KOKRISTAL DENGAN KOFORMER ASAM
KARBOKSILAT MENGGUNAKAN METODE *SLURRY CONVERSION* DAN
***LIQUID ASSISTED GRINDING* TERHADAP DISOLUSI ZAT AKTIF**

SELVIA DWI UTAMI
A161035

September 2020

Disetujui Oleh:

Pembimbing



apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm

Pembimbing



Drs. apt. Sohadi Warya, M.Si

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia

Seorang teman dengan hati emas sulit ditemukan. Kebaikannya benar-benar tiada bandingnya. Ayah dan ibu menjadi orang yang layak kupersembahkan bentuk perjuanganku ini yang senantiasa mendo'akan, mendukung, mengorbankan segalanya dan memotivasi agar putrinya meraih cita-citanya. Tak lupa saya berterimakasih kepada keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan semangat dan inspirasi dalam mengerjakan skripsi ini.

ABSTRAK

Kelarutan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Diperkirakan lebih dari 40% zat aktif baru yang beredar di pasaran baik yang diperoleh dari hasil sintesis maupun bahan alam memiliki kelarutan yang sangat rendah. Obat yang memiliki kelarutan rendah akan mengakibatkan laju disolusinya juga rendah sehingga absorpsi kurang sempurna. Upaya untuk meningkatkan laju disolusi obat salah satunya dengan teknik kokristalisasi. Metode kokristalisasi dapat dilakukan dengan metode *slurry conversion* dan *liquid assisted grinding*. Koformer golongan asam karboksilat yang sering digunakan dalam pembentukan kokristal yaitu, asam benzoat, asam suksinat, asam adipat, asam glutarat, asam maleat, dan lain-lain. Tujuan *review* jurnal ini adalah untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal dengan koformer golongan asam karboksilat menggunakan metode *slurry conversion* dan *liquid assisted grinding* dapat meningkatkan disolusi zat aktif. Hasil *review* ini menunjukkan bahwa pembentukan kokristal dengan koformer golongan asam karboksilat menggunakan metode kokristalisasi dapat meningkatkan disolusi dari kokristal AMG 517, piperin dan etionamid beberapa kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan obat murninya.

Kata Kunci: kokristal, disolusi, asam karboksilat, *slurry conversion*, *liquid assisted grinding*

ABSTRACT

Solubility is one of the factors that affect the bioavailability of drugs. It is estimated that more than 40% of new active substances on the market, both those obtained from synthesis and natural materials, have very low solubility. Drugs that have low solubility will result in a low dissolution rate so that absorption is less than perfect. One of the efforts to increase the rate of drug dissolution is the cocrystallization technique. The cocrystallization method can be done using the slurry conversion and liquid assisted grinding methods. The coformers of the carboxylic acid group that are often used in the formation of cocrystal are benzoic acid, succinic acid, adipic acid, glutaric acid, maleic acid, and others. The purpose of this journal review is to determine the effect of cocrystal formation with carboxylic acid coformers using the slurry conversion and liquid assisted grinding methods to increase the dissolution of active substances. The results of this review indicate that the formation of cocrystal with carboxylic acid coformer using the cocrystallization method can increase the dissolution of AMG 517 cocrystal, piperine and ethionamide several times higher compared to the pure drug.

Keywords: *cocrystal, dissolution, carboxylic acid, slurry conversion, liquid assisted grinding*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Studi Literatur Pengaruh Pembentukan Kokristal Dengan Koformer Asam Karboksilat Menggunakan Metode *Slurry Conversion* Dan *Liquid Assisted Grinding* Terhadap Disolusi Zat Aktif”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing apt. Rival Ferdiansyah, M.Farm dan Drs. apt. Sohadi Warya, M.Si atas bimbingan, nasihat, dukungan serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. apt. Dewi Astriany, M.Si selaku Wakil Ketua I Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia dan Dosen wali yang telah banyak memberikan bimbingan, dukungan dan arahan kepada penulis,
4. Dosen Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang telah memberikan ilmunya kepada penulis, sehingga ilmu yang disampaikan dapat bermanfaat di kemudian hari,
5. Seluruh staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Sahabat terdekat atas dukungan dan bantuan kepada penulis selama menempuh perkuliahan,
7. Teman-teman satu pembimbing yang selalu mendukung satu sama lain dan membantu proses pembuatan skripsi ini,

8. Rekan-rekan seperjuangan mahasiswa angkatan 2016 yang memberikan motivasi, dukungan, dan kenangan selama menempuh pembelajaran di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini akan memberikan manfaat bukan hanya bagi penulis sendiri melainkan juga bagi pihak lain khususnya dalam bidang Teknologi Farmasi.

Bandung, September 2020

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
KUTIPAN.....	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT.....	iv
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Kegunaan Penelitian	3
1.5 Luaran Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Kokristalisasi.....	4
2.2 Koformer.....	6
2.3 Asam Karboksilat.....	7
2.4 Metode Pembentukan Kokristal.....	8
2.5 Disolusi	10
BAB III TATA KERJA	14
3.1 Metode Penelitian	14
3.1.1 Desain Penelitian	14
3.1.2 Populasi dan Sampel.....	14
3.1.3 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	15
3.1.4 Variabel Penelitian.....	15

3.1.5 Metode Pengumpulan Data.....	15
3.1.6 Metode Analisis Data.....	16
3.2 Publikasi.....	16
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	17
4.1 Metode Slurry Conversion.....	17
4.2 Metode Liquid Assisted Grinding (LAG).....	21
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	24
5.1 Simpulan	24
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya	24
DAFTAR PUSTAKA	25
LAMPIRAN.....	33

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Peningkatan Disolusi Kokristal Metode <i>Slurry Conversion</i>	18
4.2 Peningkatan Disolusi Kokristal Metode <i>Liquid Assisted Grinding</i>	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Sistem Multikomponen Kokristal.....	4
2.2 Mekanisme Pembentukan Kokristal Secara Reaksi Mekanokimia.....	5
2.3 Struktur Asam Karboksilat.....	7
2.4 Alat Uji Disolusi.....	13

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bukti <i>Submit</i>	33

DAFTAR PUSTAKA

- André, V., Fernandes, A., Santos, P. P., Duarte, M. T. 2011. "On the track of new multicomponent gabapentin crystal forms: synthon competition and pH stability." *Crystal Growth and Design*, 11, 2325-2334.
- Bavishi, D.D., and Borkhataria, C.H. 2016. "Spring and Parachute: How Cocrystals Enhance Solubility." *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials Review*, 62 (3): 1-8.
- Bethune, S. J. 2009. "Thermodynamic and Kinetic Parameters that Explain Crystallization and Solubility of Pharmaceutical Cocrystal." *Disertasi. Pharmaceutical Sciences*. American: University of Michigan.
- Bozal, Palabiyik, B., Uslu, B., Ozkan, Y., & Ozkan, S, A. 2018. "In-Vitro Drug Dissolution Studies in Medicinal Compounds." *Current Medicinal Chemistry*, 25(33), 4020–4036.
- Brittain, Harry. 2010. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. American: Academic Press
- Brunaugh, Ashlee, D., Hugh D. C. Smyth., Robert O. Williams III. 2019. *Essential Pharmaceutics*. American: Springer International Publishing.
- Bucci, R.; Magri, A. D.; Magri, A. L. J. 2000. "DSC in the Chemical Analysis of Drugs. Determination of diclofenac in pharmaceutical formulations." *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 61, 369–376.
- Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. 2005. "International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels." *Pharmacol. Rev* 57 (4): 427–50.
- Convention, U.S.P. 2009. *USP 32 NF 32: United States Pharmacopeia and National Formulary*." Vol. 2. Rockville: United States Pharmacopeial Convention.
- Damanhour, Z.A. A. 2014. "Review on Therapeutic Potential of Piper nigrum L. (Black Pepper) The King of Spices." *Medicinal and Aromatic Plants*, 3.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Diaz, Dorys Argelia., S.T. Colgan., C. S. Langer., Nagesh T. Bandi., Michael D. Likar., Leslie Van Alstine. 2015. "Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations?." *The AAPS Journal*.
- Douroumis, D., Ross, S. A., & Nokhodchi, A. 2017. "Advanced methodologies for cocrystal synthesis." *Advanced drug delivery reviews*, 117, 178–195. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.008>
- Fessenden, R.J., dan J.S Fessenden. 1997. *Dasar-Dasar Kimia Organik*. (diterjemahkan oleh Maun, S., Anas, A & Sally, S). Jakarta: Binarupa Aksara.
- Fessenden, R.J., dan J.S. Fessenden. 1986. *Kimia Organik*, Ed. 3, Jilid 2, (diterjemahkan oleh: A.H. Pudjaatmaka). Jakarta: Erlangga. Hal. 64; 65-89
- Food And Drug Administration. 2017. "Waiver Of In Vivo Bioavailablity And Bioequivalence Studies For Immediate-Release Solid Oral Dossage Forms Based On A Biopharmaceutis Classification System." *Center for Drug Evaluation and Research*. P 1-8.
- Gomha, S., Riyadh, S., dan Abdalla, M. 2015. "Solvent-Drop Grinding Method: Efficient Synthesis, DPPH Radical Scavenging and Anti-diabetic Activities of Chalcones, bis-chalcones, Azolines, and bis-azolines." *Current Organic Synthesis*, 12: 220–228.
- Gorgani, L., Mohammadi, M., Najafpour, G.D., Nikzad, M. 2017. "Piperine—The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations." *Institute of Food Technologists*, 16, 124–140.
- Grothe, E., Meekes, H., Vlieg, E., Ter Horst, J.H., De Gelder, R. 2016. "Solvates, Salts, and Cocrystals: A Proposal for a Feasible Classification System." *Cryst. Growth*, 16, 3237–3243.
- Hairunnisa, I. Sopyan, and D. Gozali. 2019. "Cocrystal: Nicotinamide As The Coformer." *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, pp. 113–122.
- Hernández-Paredes, J., Carrillo-Pesqueira, F.J., Esparza-Ponce, H.E., Hernández-Negrete, O., dan Alvarez-Ramos, M.E. 2015. l-Proline–sodium nitrate obtained from solvent drop grinding." *Polyhedron*, 91: 84–88.
- Hosiana M. H Mukhtar, N. Wahid. 2000. "Uji coba antimikroba secara in vivo dan studi farmakokinetik amoksisilin generic dan merek dagang." *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, Vol. 5.

- Jayasankar A., Somwangthanaroj A., Shao ZJ., Rodríguez, Hornedo N. 2006. "Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase." *Pharm Res*, 23(10):2381–92.
- Jones, W., Motherwell, W.D.S., and Trask, A.V. 2006. "Pharmaceutical Cocrystal: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement." *MRS Bulletin*, 31:875-879
- Jung MS., Kim JS., Kim MS., Alhalaweh A., Cho W., Hwang SJ., Velaga SP. 2010. "Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals". *J Pharm pharmacol* 62 (11): 1560-1568.
- Karagianni, A., Malamatari, M., & Kachrimanis, K. 2018. "Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs." *Pharmaceutics*, 10(1), 1–30.
- Karki., S. T. Friscic., W. Jones., W, D, S, Motherwell. 2007. "Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid assisted grinding." *Molecular pharmaceutics*, 4 (3): 347-354).
- Kennedy, A.R., King, N.L.C., Oswald, I.D.H., Rollo, D.G., Spiteri, R., Walls, A. 2018. "Structural study of salt forms of amides; paracetamol, benzamide and piperine." *J. Mol. Struct*, 1154, 196–203.
- Kojima, T., S. Tsutsumi., K. Yamamoto., Y. Ikeda., T. Moriwaki. 2010. "High-through put cocrystal slurry screening by use of in situ Raman microscopy and multi-well plate." *International Journal of Pharmaceutics*, (399: 52-59).
- Korotkova, E.I., and Kratochvíl, B. 2014. "Pharmaceutical Cocrystals." *Procedia Chemistry*, 10: 473-476.
- Kotak U., Prajapati V., Solanki H., Jani G., Jha P. 2015. "Co-crystallization technique its rationale and recent progress." *J Pharm Sci*, 4(4): 1484–508.
- Kumar, S., dan A. Nanda. 2017. "Pharmaceutical cocrystals: an overview." *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(6): 858–871.
- Leuner, C., J. Dressman. 2000. "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions." *Eur.J. Pharm. Biopharm*, Vol. 50, pp. 47-60.
- Lipinski, C. 2002. "Poor Aqueous Solubility –An Industry Wide Problem in Drug Discovery." *Am. Pharm .Rev*, 5: 82-85.
- Lu J., dan S. Rohani. 2010. "Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal." *J Pharm Sci*, 99 (9): 4042-7.

- Mannava, M.K.C., Suresh, K., and Nangia, A. 2016. "Enhanced Bioavailability in the Oxalate Salt of Anti-TB Drug Ethionamide." *Article Crystal, Growth & Design*. India: University of Hyderabad. P. 1-19.
- Martin A., Swarbick J., cammarata A. 2006. *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasteik*. Ed. 3. (diterjemahkan oleh: Yoshita. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hal 846-847.
- Masturoh, I., dan Anggita, N. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Merck Index. 2006. *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. USA: Merck Co.Inc.
- Mirza, S., I. Miroshnyk., J. Heinamaki., dan J. Yliruusi. 2008. "Co-crystals: an emerging approach for enhancing properties of pharmaceutical solids." *Dosis*, 24(02): 90–96.
- Mustapa, Rian, Diki. 2012. "Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat." *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia
- National Center for Biotechnology Information. 2020. PubChem Compound Summary for CID 16007367, Amg-517. Retrieved September 4, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amg-517>.
- Ongaya, V.A., Githui, W.A., Meme, H., Kiiyukia, C., Juma. E. 2012. "High ethionamide resistance in Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Kenya" *African Journal of Health Science*, 20, 37–41.
- Park J W., Yun J M., Lee E S., Youn Y S., Kim K S., Taik Oh Y., Teak Oh K. 2013. "A Nanosystem for Water-Insoluble Drugs Prepared by A New Technology, Nanoparticulate Using A Solid Lipid and Supercritical Fluid." *Arch. Pharm. Res*, 8:117-122.
- Perlovich, G. L., dan A. N. Manin. 2014. "Design of Pharmaceutical Cocrystals for Drug Solubility Improvement." *Russian Journal of General Chemistry*, 84(2): 407–414.
- Putra, O.D., Yonemochi, E., Uekusa, H. 2016. "Isostructural Multicomponent Gliclazide Crystals with Improved Solubility." *Cryst. Growth*, 16, 6568–6573.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. 2011. "Pharmaceutical cocrystals: an overview." *International journal of pharmaceutics*, 419(1-2), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.037>

- Rodriguez, N, Nehm, S. J, and Jayasankar, A. 2007. "Cocrystal: Design, Properties and Formation Mechanisms" *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Health care*, 615–633.
- Savjani., Ketan T., Anuradha K. Gajjar., dan Jignasa K. Savjani. 2012 "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques." *ISRN Pharmaceutics*, 195727.
- Serajuddin, A. T. M. 2007. "Salt Formation to Improve Drug Solubility." *Advanced Drug Delivery Rev*, 59: 603-616.
- Setyawan Dwi., Sari, Retno., Yusuf, Helmy., Primaharinastiti, Riesta. 2013. "Preparation and Characterization of Artesunate-Nicotinamide Cocrystal by Solvent Evaporation and Slurry Method." *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(1):62-65.
- Setyawan, D., N. K Wardhana, R. Sari. 2014. "Solubility, Dissolution Test And Antimalarial Activity Of Artesunate Nicotinamide Co-Crystal Prepared By Solvent Evaporation And Slurry Methods." *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7 (1): 62-65.
- Setyawan, Dwi., Sari, Retno., Ardianto, Chrismawan. 2018. "Kokristal Quersetin Dengan Koformer-Asam Malonat dan Asam Suksinat sistem dispersi Sebagai Upaya Peningkatan Laju Disolusi In vitro dan In Vivo." *Universitas Airlangga: Surabaya*.
- Sevukarajan, M., K. Thamizhvanan., R. Sodanapalli., B. J. Sateesh., N. Kumar B, S. Reddy B., K. J, Sethu., U. Vivekananda., K. Sarada., N Hyndavi. 2012. "Crystal Engineering Technique –An Emerging Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredient." *Int J Chem Pharm Sci*, 3 (1):15–29.
- Shan, Ning, Toda, Fumio, Jones, William. 2002. "Mechanochemistry and kokristal formation: effect of solvent on reaction kinetics." *The Royal Society of Chemistry* 2372-2373.
- Shargel L, Yu ABC. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (diterjemahkan oleh: Fasich). Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 86-87.
- Shargel, L., and Kanfer, I. 2005. *Generic Drug Product Development: Solid Oral Dosage Form*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Shargel, Leon., Susanna, Wu-Pong., Andrew, B.V.Yu. 2004. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Ed. 5. USA: Mc Graw-Hill's.

- Singhvi, G., dan Singh, M., 2011. "In-Vitro Drug Release Characterization Models." *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2: 77–84.
- Sinko, Patrick.J. 2006. *Martin: Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Prinsip Kimia dan Biofarmasetika dalam Ilmu Farmasetika*. Ed. 5. Jakarta: Kedokteran EGC.
- Siregar, Charles. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-dasar Praktis*. Jakarta: Kedokteran EGC.
- Sopyan, Iyan. 2020. *Kokristalisasi: Modifikasi Padatan Farmasi sebagai Strategi Perbaikan Sifat Fisikokimia Obat*. Yogyakarta: Budi Utama
- Stanton, M.K., Kelly, R.C., Colleti, A., Kiang, Y.H., Langley, M., Munson, E.J., Peterson, M.L., Roberts, J., and Wells, M. 2010. "Improved Pharmacokinetics of AMG 517 Through Co-Crystallization Part 1: Comparison of Two Acids With Corresponding Amide Co-crystals." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99 (9): 3769-3778.
- Stanton, M.K., Kelly, R.C., Colleti, A., Langley, M., Munson, E.J., Peterson, M.L., Roberts, J., and Wells, M. 2011. "Improved Pharmacokinetics of AMG 517 Through Co-Crystallization Part 2: analysis of 12 Carboxylic Acid Co-crystal." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (7): 2734-2743.
- Steed, J.W., 2013. "The Role of Co-crystals in Pharmaceutical Design." *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(3): 185-193.
- Sugiyono. 2011. *Metode Penelitian Pendidikan Pendidikan Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta
- Sugiyono. 2012. *Memahami Penelitian Kualitatif*. Bandung: Alfabeta
- Takata, N., Shiraki, K., Takano, R., Hayashi, Y., dan Terada, K. 2008. "Cocrystal screening of stanolone and mestanolone using slurry crystallization." *Crystal Growth and Design*, 8: 3032–3037.
- Tomaszewska., Irena., Syam, Karki., Jaq, Shu., Robert Price., and Nikoletta Fotaki. 2013. "Pharmaceutical Characterisation and Evaluation of Cocrystal: Importance of In Vitro Dissolution Conditions and type of Cofomer." *International Journal of Pharmaceutics*, 453. h. 380-388.
- Trask A., Motherwell, W., and Jones, W. 2004. "Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation." *Chemical Communications*,(7): 890-191.

- Trask, A.V and Jones, W, 2005, "Crystal Engineering of Organic Cocystal by the Solid-State Grinding Approach." *Tur Curr Chem*, 251:41-70.
- Vaghela, P., H.M. Tank, dan P. Jalpa. 2014. "Cocrystals: a novel approach to improve the physicochemical and mechanical properties." *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 4(10)
- Vishweshwar, P., McMahon, J.A., BIS, J.A., and Zaworotko, M.J. 2006. "Pharmaceutical Co-Crystals." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95(3): 499-516.
- Wagner, J. G. 1971. *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Ed. 1. Hamilton: Drug Intellegen Publication. 98-157.
- Wang, I.C, M. J. Lee, S.J Sim, W. S Kim, N. H Chun, dan G. J. Choi. 2013. "Antisolvent cocrystallization of carbamazepine and saccharine". *Int J Pharm.* (450 (1-2): 311-22).
- Weyna, D.R., Shattock, T., Vishweshwar, P., and Zaworotko, M.J. 2009. "Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution." *Crystal Growth & Design* 9(2): 1106–1123.
- Yadav, A. V. 2009. "Co-crystal:A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Actice Pharmaceutical ingredients." *Review Article*. Vol. 71: 359–370.
- Zaini, E., Fitriani, L., Sari, R.Y., Rosaini, H., Horikawa, A., Uekusa, H. 2019. "Multicomponent Crystal of Mefenamic Acid and N-Methyl-d-Glucamine: Crystal Structures and Dissolution Study." *J. Pharm. Sci.*, 108, 2341–2348.
- Zaini, Erizal., Afriyani., Fitriani, Lili., Ismed, Friardi., Horikawa, Ayano Uekusa, Hidehiro. 2020. "Improved Solubility and Dissolution Rates in Novel Multicomponent Crystals of Piperine with Succinic Acid". *Sci. Pharm*, 88, 21.
- Zaini, Erizal., Halim, Auzal., Soewandhi, Sundani N., Dwi Setyawan. 2011. "Peningkatan Laju pelarutan trimetoprim melalui metode kokristal dengan nikotinamid." *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol 5 (4) : 205-212.
- Zaini, Erizal., Sumirtapura, Yeyet C., Soewandhi, Sundani N., Halim, Auzal., Uekusa, Hidehiro., Fujii, Kotaro. 2010. "Cocrystalline Phase Transformation of Binary Mixture of trimethoprim and Sulfamethoxazole by Slurry Technique." *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 3(4).

Zhang, G. G.Z., R. F. Henry, T.B. Borchardt, L. Xiaochun. 2007. "Efficient Co-crystal Screening Using Solution-Mediated Phase Transformation." *J Pharm Sci.* (96 (5): 990-995).