

IDENTIFIKASI PEMBENTUKAN KO-KRISTAL TRIKLABENDAZOL-ASAM OKSALAT DAN UJI KELARUTANNYA

Fikri Alatas^{*}, Titta Hartiyana Sutarna, Alya Nur Asilla, Sintia Resni Pratiwi

Kelompok Keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas

Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia

*Email: fikri.alatas@lecture.unjani.ac.id

Received: 27/07/2021 , Revised: 10/11/2021 , Accepted: 04/02/2022, Published: 28/02/2022

ABSTRAK

Triklabendazol (TBZ) adalah suatu turunan benzimidazol yang direkomendasikan pada pengobatan fascioliasis dan memiliki kelarutan rendah di dalam air. Perbaikan sifat fisikokimia obat, termasuk kelarutan bisa dilakukan dengan cara mengubah bentuk padatnya menjadi ko-kristal. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pembentukan ko-kristal antara TBZ dengan asam oksalat (OXA) dan menguji kelarutannya di dalam air. Identifikasi awal terbentuknya ko-kristal TBZ-OXA dilakukan dengan membangun kurva kelarutan fasa TBZ di dalam larutan OXA (0,2-2M) dan mengamati perubahan morfologi kristal setelah campuran TBZ-OXA direkristalisasi di dalam metanol. Selanjutnya dilakukan penggilingan campuran ekimolar TBZ-OXA dengan penambahan beberapa tetes metanol. Untuk memastikan pembentukan ko-kristal, hasil penggilingan dikarakterisasi dengan difraktometer sinar-X serbuk. Prediksi rasio molar ko-kristal TBZ-OXA yang terbentuk dilakukan dengan menggunakan metode *differential scanning calorimetry* (DSC). Kurva kelarutan fasa TBZ-OXA mengikuti jenis Bs, sementara habit kristal campuran ekimolar TBZ-OXA berbeda dengan habit kristal TBZ dan OXA murni setelah direkristalisasi dalam metanol. Hasil-hasil identifikasi awal ini mengindikasikan adanya interaksi antara TBZ dan OXA untuk membentuk ko-kristal. Pola difraksi sinar-X serbuk hasil penggilingan TBZ-OXA memperlihatkan adanya puncak-puncak baru yang tidak muncul pada TBZ dan OXA murni dan hilangnya puncak-puncak khas dari kedua komponen awalnya yang menegaskan terbentuknya ko-kristal TBZ-OXA. Berdasarkan termogram DSC diduga antara TBZ dan OXA membentuk ko-kristal dengan rasio molar 2:1 dengan titik lebur di 111,98°C. Ko-kristal TBZ-OXA memiliki kelarutan di dalam air 6,4 kali lipat daripada TBZ murni. Hasil-hasil penelitian ini telah mengidentifikasi pembentukan ko-kristal antara triklabendazol dan asam oksalat yang memiliki kelarutan lebih tinggi daripada triklabendazol murni.

Kata kunci : ko-kristal, triklabendazol, asam oksalat, difraksi sinar-X serbuk, *differential scanning calorimetry*, kelarutan.

ABSTRACT

Triclabendazole (TBZ) is a benzimidazole derivative recommended for the treatment of fascioliasis, and it has poor solubility in water. Improvement of the physicochemical properties of drugs, including solubility can be done by changing the solid form into co-crystals. The objective of this study was to identify the co-crystal formation between TBZ and oxalic acid (OXA) and to test its solubility in water. Initial identification was carried out by constructing a phase solubility curve of TBZ in various OXA solutions (0.2-2M), and observing changes in crystal morphology after the TBZ-OXA mixture was recrystallized in methanol. Subsequently, the TBZ-OXA equimolar mixture was milled with the addition of a few drops of methanol. To ensure the co-crystal formation, the milling result was characterized by a powder X-ray diffractometer. The molar ratio prediction of the TBZ-OXA co-crystal formed was conducted by differential scanning calorimetry (DSC) method. The solubility phase curve of the TBZ in the OXA solution shows the Bs type, while the crystal habit of the TBZ-OXA equimolar mixture was different from the crystal habit of pure TBZ and OXA after recrystallization in methanol. These initial identification results indicate an interaction between TBZ and OXA to form a co-crystal. The X-ray diffraction pattern of the TBZ-OXA grinding result showed the emergence of new peaks that did not appear in pure TBZ and OXA and the disappearance of the characteristic peaks of the two initial components, which confirmed the formation of TBZ-OXA co-crystal. Based on the DSC thermogram, it was assumed that TBZ and OXA formed co-crystal with a molar ratio of 2:1 with a melting point at 111.98°C. The TBZ-OXA co-crystal was 6.4 times more soluble in water than pure TBZ. The results of this study have identified the formation of co-crystal between triclabendazole and oxalic acid which has the potential to be an alternative solid drug form used as a raw material in the formulation of pharmaceutical products.

Keywords: *co-crystal, triclabendazole, oxalic acid, solubility, powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry.*

PENDAHULUAN

Triklabendazol (TBZ) adalah obat yang direkomendasikan WHO untuk pengobatan fascioliasis yang disebabkan oleh *Fasciola hepatica* (Mas-Coma, Bargues, & Valero, 2014; Villegas et al., 2012). Obat ini merupakan turunan benzimidazol dan termasuk ke dalam *Biopharmaceutical System Class* (BCS) kelas II/IV. Seperti halnya anthelmentika golongan imidazol lainnya, TBZ juga memiliki karakteristik kelarutan dalam air yang rendah (Alatas, Azizsidq, Sutarna,

Ratih, & Soewandhi, 2020; Vialpando et al., 2016). Kelarutan yang rendah dari obat ini menjadi tahap pembatas dari absorpsinya di saluran cerna (Gu, Connor, Qiao, & Ladewig, 2017).

Dalam pengembangan produk farmasi, salah satu hal penting adalah mengidentifikasi bentuk padatan yang sesuai dari bahan aktif farmasi karena sifat fisikokimianya termasuk kelarutan bergantung pada bentuk padatannya (Kavanagh, Croker, Walker, & Zaworotko, 2018; Park et al., 2018). Salah satu bentuk

padatan yang mulai banyak dikembangkan sebagai bahan baku obat adalah ko-kristal. Ko-kristal adalah padatan yang merupakan kristal fase tunggal yang terdiri dari dua atau lebih senyawa molekuler dan/atau ionik yang berbeda umumnya dalam rasio stoikiometrik yang bukan solvat atau juga bukan garam sederhana (Aitipamula et al., 2012). Meskipun pembentukan garam untuk meningkatkan kelarutan obat sudah sering dilakukan, namun ko-kristal menjadi bentuk padatan alternatif yang juga mampu meningkatkan kelarutan ketika tidak ada gugus fungsi yang mampu membentuk ikatan ionik (Almarsson & Zaworotko, 2004).

Pembentukan ko-kristal terjadi antara obat dengan obat atau obat dengan eksipien. Asam oksalat (OXA) merupakan salah satu eksipien yang banyak digunakan sebagai *co-crystal former* (CCF) dalam pembentukan ko-kristal. Gugus karboksilat yang terdapat pada molekul OXA diketahui menjadi gugus yang sering berikatan hidrogen untuk membentuk ko-kristal dengan zat aktif yang mengandung cincin imidazol, antara lain telmisartan (Alatas, Ratih, & Soewandhi, 2015), kafein (Aher, Dhupal, Mahadik, Ketolainen, & Paradkar, 2011), dan teofilin (Eddleston, Patel, Day, & Jones, 2013). Seperti halnya obat-obat

tersebut, triklabendazol juga memiliki peluang besar untuk membentuk ko-kristal dengan OXA, karena adanya cincin imidazol. Hingga saat ini belum ditemukan publikasi tentang ko-kristal triklabendazol dengan asam oksalat.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pembentukan ko-kristal TBZ-OXA yang dibuat secara penggilingan basah. Selain itu pada penelitian ini juga dilakukan pengujian kelarutan ko-kristal di dalam air yang dibandingkan dengan triklabendazol murni.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Pada penelitian ini telah digunakan alat-alat sebagai berikut: timbangan analitik (Boeco Germany), mikroskop polarisasi (Olympus BX-53), spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1800 PC), pH meter (Boeco BT-600), *differential scanning calorimeter* (Shmadzu DSC-6 plus), difraktrometer sinar-X serbuk (Panalytical empyrean), dan *orbital shaker* (IKA® KS 260 basic). Sementara bahan-bahan yang digunakan adalah triklabendazol (Panpan Industry, Tiongkok), asam oksalat dihidrat (Merck), metanol (Merck), dan air suling.

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan Kurva Kelarutan Fasa Triklabendazol dalam Larutan asam Oksalat

Seri larutan standar asam oksalat dibuat dengan variasi konsentrasi 0,2; 0,5; 0,8; 1,1; 1,4; 1,7 dan 2 M. Setiap larutan tersebut dipipet sebanyak lima mililiter ke dalam vial. Kemudian ditambahkan sejumlah tertentu triklabendazol ke dalam vial sampai penuh. Vial dikocok di orbital shaker selama 24 jam pada suhu ruang. Analisis kadar triklabendazol terlarut dilakukan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 304,8 nm.

2. Pengamatan Morfologi (Habit) Kristal

Kristal diamati secara mikroskopik menggunakan mikroskop polarisasi terhadap triklabendazol, asam oksalat dan campuran triklabendazol-asam oksalat yang telah direkristalisasi dalam metanol. Uji dilakukan dengan meletakkan sejumlah 1-3 mg masing-masing triklabendazol, asam oksalat dan campuran ekimolar triklabendazol-asam oksalat di atas *object glass* yang ditetesi dengan satu tetes metanol dan didiamkan hingga pelarutnya menguap. Pengamatan habit kristal masing-masing sampel dilakukan menggunakan

mikroskop polarisasi pada perbesaran 100 kali.

3. Pembuatan Ko-kristal TBZ-OXA Secara Penggilingan Basah

Pembuatan ko-kristal TBZ-OXA dilakukan dengan menggerus triklabendazol dan asam oksalat dengan rasio molar 1:1. Campuran TBZ-OXA (1:1) tersebut ditempatkan di dalam mortar, ditambahkan metanol sebanyak tiga tetes, dan digerus hingga kering.

4. Karakterisasi Pembentukan Ko-kristal TBZ-OXA dengan Difraktometer Sinar-X Serbuk

Penentuan pola difraksi sinar-X serbuk terhadap triklabendazol murni, asam oksalat murni dan hasil penggilingan basah menggunakan anode Cu yang diukur pada rentang sudut 2θ 5 sampai 45° . Voltase yang digunakan adalah 40 kV, sementara arus generator yang dipakai adalah 30 mA.

5. Penetapan Rasio Molar Ko-kristal TBZ-OXA dengan Analisis Termal

Pada penetapan rasio molar, terlebih dahulu dibuat ko-kristal dengan rasio molar 1:2, 1:1, dan 2:1 seperti pada prosedur 3. Analisis termal terhadap TBZ, OXA, dan hasil-hasil penggilingan basah TBZ-OXA dengan rasio molar 1:2, 1:1, dan 2:1 dilakukan menggunakan alat *differential scanning calorimeter* (DSC). Pengamatan

termogram DSC dilakukan pada suhu 30-200° C di laju pemanasan 10°C per menit menggunakan *aluminium pan* tertutup rapat.

6. Pengujian Kelarutan Ko-kristal TBZ-OXA dalam Air

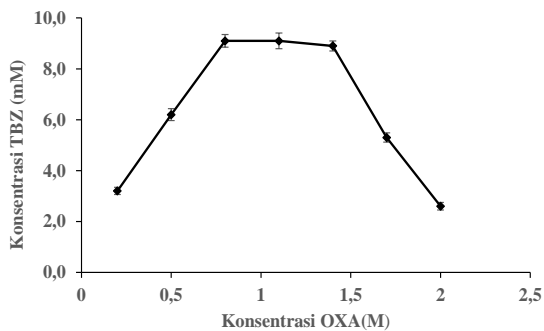
Pengujian kelarutan dilakukan di dalam medium air pada suhu ruang menggunakan metode pengocokan. Sebanyak kurang lebih 30 mg masing-masing sampel serbuk ko-kristal TBZ-OXA (2:1) dan TBZ murni dimasukkan ke dalam vial 10 mL dan diletakkan pada alat *orbital shaker*. Pengocokan dilakukan selama satu hari di kecepatan 250 rotasi per menit. Setelah selesai pengocokan, sampel difiltrasi dan dianalisis secara spektrofotometri ultraviolet pada panjang gelombang serapan maksimum triklabendazol (304,8 nm).

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Kelarutan Fasa Triklabendazol dalam Larutan Asam Oksalat

Uji kelarutan fasa berguna untuk mengetahui jenis kelarutan fasa dari TBZ pada variasi konsentrasi OXA, dimana jenis kelarutan ini berhubungan dengan prediksi terbentuknya ko-kristal. Kurva kelarutan fasa triklabendazol di dalam larutan asam oksalat dengan pelarut air ditampilkan pada Gambar 1. Dalam penelitian ini digunakan beberapa variasi konsentrasi OXA yaitu 0,2;

0,5; 0,8; 1,1; 1,4; 1,7; dan 2 M. Konsentrasi asam oksalat tertinggi yang digunakan adalah 2 M, karena pada konsentrasi tersebut asam oksalat masih dapat larut dengan baik pada kondisi sedikit dibawah jenuhnya. Kurva kelarutan fasa menunjukkan di rentang konsentrasi OXA 0,2 sampai 0,8 M terjadi kenaikan kelarutan TBZ. Hal ini disebabkan terbentuknya kompleks molekular atau ko-kristal TBZ-OXA dengan kelarutan yang tinggi di dalam air. Pada konsentrasi OXA 0,8-1,4 M, TBZ memiliki kelarutan yang konstan akibat pelarut air mulai jenuh oleh ko-kristal TBZ-OXA. Penurunan tajam kelarutan TBZ terjadi pada konsentrasi OXA 1,4-2 M. Pada konsentrasi tersebut ko-kristal TBZ-OXA mengalami keadaan supersaturasi di dalam air untuk membentuk endapan atau padatan ko-kristal TBZ-OXA. Berdasarkan penggolongan kurva kelarutan fasa yang dikenalkan oleh Higuchi-Connors, maka kurva tersebut termasuk ke dalam tipe Bs, yang mana kurva kelarutan fasa tipe Bs ini dapat mengindikasikan terbentuknya kompleks molekular atau ko-kristal (Rao, Sanghvi, & (Jim) Zhu, 2017). Dengan demikian, pembuatan kurva kelarutan fasa ini bisa menjadi petunjuk awal adanya pembentukan ko-kristal antara triklabendazol dengan asam oksalat.

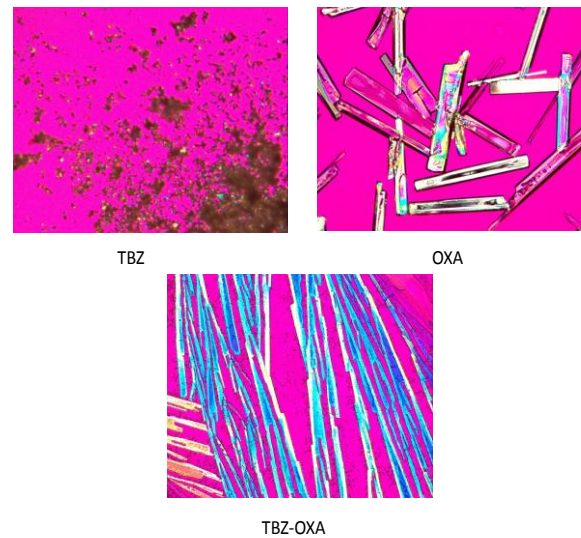


Gambar 1. Kurva kelarutan fasa triklabendazol (TBZ) di dalam larutan asam oksalat dengan pelarut air. (n=3)

2. Pengamatan Morfologi Kristal dengan Mikroskop Polarisasi

Selain dengan cara membangun kurva kelarutan fasa, prediksi terbentuknya ko-kristal antara zat aktif dan *coformer* juga bisa dilakukan dengan mengamati morfologi kristal campuran keduanya setelah direkrystalisasi dalam pelarut tertentu. Identifikasi secara mikroskopis digunakan sebagai salah satu cara untuk mengkonfirmasi adanya pembentukan ko-kristal (Guan, Jiang, Cai, Zhang, & Hu, 2020).

Morfologi kristal TBZ-OXA, TBZ, dan OXA murni setelah direkrystalisasi dalam metanol ditampilkan pada Gambar 2. Identifikasi dilakukan dengan membandingkan morfologi atau habit kristal campuran TBZ-OXA dengan habit kristal masing-masing TBZ dan OXA murni.



Gambar 2. Fotomikroskop polarisasi triklabendazol (TBZ), asam oksalat (OXA), dan campuran TBZ-OXA setelah direkrystalisasi dalam metanol.

Hasil pengamatan dengan mikroskop polarisasi pada perbesaran 100 kali menunjukkan bentuk habit campuran TBZ-OXA yang di rekrystalisasi dalam metanol berbeda dari bentuk habit kristal TBZ murni dan OXA murni. Habit kristal TBZ-OXA tampak seperti batang pipih panjang dan beraturan. TBZ murni memiliki ukuran kristal yang sangat kecil, sehingga habit kristalnya tidak dapat teramati dengan jelas, sedangkan habit kristal OXA murni berbentuk batang yang lebih lebar dan pendek dari TBZ-OXA. Perbedaan habit ini menjadi salah satu indikasi telah terbentuknya ko-kristal TBZ-OXA setelah dicampurkan dengan bantuan pelarut metanol. Indikasi awal secara mikroskopis

ini bisa dijadikan sebagai dasar untuk membuat ko-kristal TBZ-OXA dengan metode penggilingan basah, *slurry*, *ultrasound assisted co-crystallization*, atau pelarutan yang melibatkan pelarut metanol.

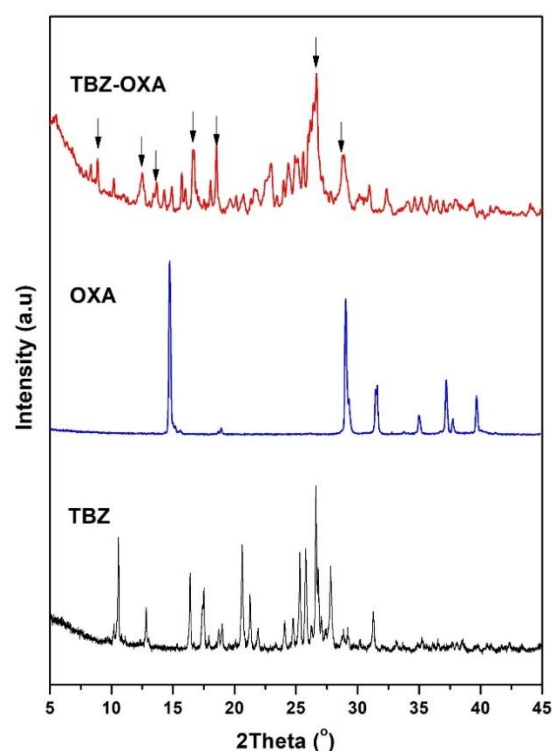
3. Pembuatan Ko-kristal TBZ-OXA dengan Metode Penggilingan Basah

Pembuatan ko-kristal TBZ-OXA dilakukan dengan metode penggilingan basah, karena besarnya peluang terbentuknya ko-kristal, lebih cepat pembentukannya, dan tidak memerlukan banyak pelarut (Qiao et al., 2011). Pada metode penggilingan basah digunakan pelarut metanol, yaitu pelarut yang sama digunakan saat pengamatan habit kristal menggunakan mikroskop polarisasi. Pelarut metanol dapat melarutkan TBZ dan OXA, sehingga penetesan pelarut ini dapat mempercepat terjadinya pembentukan ko-kristal (Shan, Toda, & Jones, 2002).

4. Karakterisasi dengan Difraksi Sinar-X serbuk

Teknik yang mudah dan sederhana untuk memastikan terjadinya perubahan struktur kristal setelah penggilingan basah adalah dengan mengetahui pola difraksi sinar-X serbuknya. Gambar 3 merupakan pola difraksi sinar-X serbuk dari hasil penggilingan basah TBZ-OXA dengan rasio ekimolar atau 1:1, TBZ murni, dan OXA

murni. TBZ mempunyai puncak khas pada sudut $2\theta = 10,6, 16,4, 20,6, 26,6,$ dan $35,2^\circ$, dan ini sesuai dengan polimorf bentuk 1 (Tothadi et al., 2012), sedangkan OXA mempunyai puncak-puncak utama di sudut $2\theta = 14,7, 29,0, 31,5,$ dan $35,0^\circ$.



Gambar 3. Pola difraksi sinar-X serbuk triklabendazol (TBZ), asam oksalat dihidrat (OXA), dan ko-kristal TBZ-OXA.

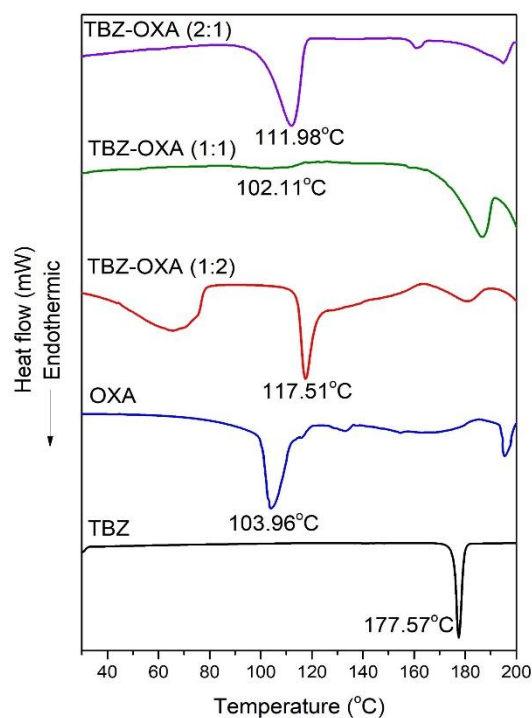
Hasil penggilingan basah TBZ-OXA memiliki pola difraksi sinar-X serbuk yang berbeda dengan komponen-komponen pembentuknya (TBZ dan OXA), yang mana beberapa puncak baru terlihat dan beberapa puncak khas dari TBZ dan OXA menghilang. Hilangnya puncak-puncak dari komponen awal dan terlihatnya puncak-

puncak baru menunjukkan telah terbentuknya fasa ko-kristal (Pan et al., 2017). Ko-kristal TBZ-OXA mempunyai puncak-puncak utama pada sudut $2\theta=8,9, 12,5, 13,7, 16,7, 2, 18,5, 26,7, \text{ dan } 28,9^\circ$.

5. Prediksi Rasio Molar Ko-Kristal dengan Metode *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk memprediksi rasio molar ko-kristal adalah dengan mengamati perilaku termal pada termogram DSC (Saganowska & Wesolowski, 2017; Yamashita, Hirakura, Yuda, Teramura, & Terada, 2012). Umumnya ko-kristal terbentuk dengan rasio molar 1:2, 1:1, dan 2:1, sehingga penetapan rasio molar ko-kristal ini dibatasi hanya pada rasio molar tersebut. Termogram DSC hasil penggilingan basah campuran TBZ-OXA dengan rasio molar 1:2, 1:1, 2:1, dan masing-masing bahan murninya (TBZ dan OXA) ditampilkan pada Gambar 4. TBZ memiliki satu puncak endotermik tajam pada suhu $177,57^\circ\text{C}$ yang merupakan titik leburnya. Satu puncak endotermik pada termogram OXA di $103,96^\circ\text{C}$ disebabkan terjadinya peleburan dan pelepasan dua molekul air dari asam oksalat dihidrat yang digunakan sebagai bahan awal yang diikuti dengan dekomposisi, dan kejadian ini sesuai

dengan yang telah diteliti sebelumnya (Tanaka, 1984).



Gambar 4. Termogram *differential scanning calorimetry* triklabendazol (TBZ), asam oksalat dihidrat (OXA), dan hasil penggilingan basah TBZ-OXA dengan rasio molar 1:2, 1:1, dan 2:1.

Termogram yang berbeda ditunjukkan oleh hasil penggilingan basah dari tiap-tiap rasio molar, yang mana hal ini berkaitan dengan sisa TBZ atau OXA pada rasio molar yang kurang tepat. Termogram hasil penggilingan basah TBZ-OXA (1:2) memiliki dua puncak endotermik, satu puncak endotermik di sekitar $60-90^\circ\text{C}$ disebabkan oleh dehidrasi asam oksalat dihidrat tersisa yang tidak berkaitan

membentuk ko-kristal dan satu puncak endotermik lainnya di 117,51°C akibat peleburan ko-kristal. Jadi rasio molar 1:2 ini diduga bukan merupakan perbandingan jumlah molekul yang tepat dari TBZ dan OXA untuk berikatan, karena masih ada kelebihan OXA. Pada termogram DSC hasil penggilingan basah TBZ-OXA (1:1) tampak puncak endotermik lemah di 102,11°C, sedangkan puncak-puncak endotermik di atas 180°C merupakan hasil dekomposisi dari asam oksalat dihidrat. Puncak endotermik lemah tersebut disebabkan oleh masih tersisanya OXA yang tidak berikatan dengan TBZ. Seperti halnya rasio molar 1:2, rasio molar 1:1 ini diduga juga bukan merupakan rasio molar yang tepat untuk kedua komponen pembentuknya untuk membentuk ikatan hidrogen, karena pada rasio molar 1:1 ini juga masih tersisa OXA setelah penggilingan basah. Berbeda dengan termogram hasil penggilingan TBZ-OXA (1:2) dan (1:1), termogram DSC hasil penggilingan TBZ-OXA (2:1) memiliki satu puncak endotermik tajam di 111,98° yang merupakan titik lebur ko-kristal TBZ-OXA, sedangkan puncak-puncak endotermik lain di atas 170°C merupakan hasil dekomposisi dari asam oksalat akibat putusannya ikatan TBZ-OXA setelah melebur. Rasio molar 2:1

ini, diprediksi sebagai perbandingan molekul yang tepat untuk ikatan antara triklabendazol dan asam oksalat untuk membentuk ko-kristal. Dengan demikian, pada pengujian kelarutan dilakukan pada hasil penggilingan basah TBZ-OXA (2:1).

6. Uji Kelarutan

Pengujian kelarutan dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan sifat fisikokimia yang terjadi akibat pembentukan ko-kristal TBZ-OXA.

Tabel 1. Kelarutan Ko-Kristal TBZ-OXA Dan TBZ Murni di Dalam Air pada Suhu Ruang

No.	Kelarutan (µg/mL)	
	TBZ	TBZ-OXA
1	1,54	10,57
2	1,62	10,58
3	1,92	11,44
Rata-rata	1,69±0,15	10,86±0,38

Tabel 1 menunjukkan bahwa kelarutan triklabendazol di dalam air pada suhu ruang setelah dibuat ko-kristal TBZ-OXA meningkat 6,4 kali lipat daripada TBZ murni. Keberadaan ikatan hidrogen pada ko-kristal TBZ-OXA diduga mampu meningkatkan polaritas TBZ, sehingga mampu menurunkan energi yang diperlukan untuk pemutusan ikatan antara air dan TBZ yang berdampak peningkatan kelarutan

triklabendazol (Kuminek, Cao, Bahia, & Oliveira, 2016).

KESIMPULAN

Pembentukan ko-kristal triklabendazol (TBZ) dan asam oksalat (OXA) telah berhasil diidentifikasi. Prediksi awal kurva kelarutan fasa dan morfologi kristal berturut-turut menunjukkan bahwa TBZ dan OXA dapat membentuk ko-kristal. Pola difraksi sinar-X serbuk menegaskan adanya pembentukan ko-kristal pada hasil penggilingan basah campuran TBZ dan OXA. Berdasarkan termogram *differential scanning calorimetry* diduga hasil penggilingan TBZ dan OXA membentuk ko-kristal dengan rasio molar 2:1. Uji kelarutan menunjukkan ko-kristal TBZ-OXA memiliki kelarutan dalam air lebih tinggi 6,4 kalilipat daripada TBZ murni.

DAFTAR PUSTAKA

- Aher, S., Dhumal, R., Mahadik, K., Ketolainen, J., & Paradkar, A. (2011). Effect of cocrystallization techniques on compressional properties of caffeine/oxalic acid 2:1 cocrystal. *Pharmaceutical Development and Technology*, (June), 1–6. <https://doi.org/10.3109/10837450.2011.618950>.
- Aitipamula, S., Banerjee, R., Bansal, A. K., Biradha, K., Cheney, M. L., Choudhury, A. R., ... Variankaval, N. (2012). *Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name?* (April 2018). <https://doi.org/10.1021/cg3002948>
- Alatas, F., Azizsidiq, F. A., Sutarna, T. H., Ratih, H., & Soewandhi, S. N. (2020). Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Multikomponen Kristal dengan Asam Malat. *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(1), 114–123. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14998>
- Alatas, F., Ratih, H., & Soewandhi, S. N. (2015). Enhancement of solubility and dissolution rate of telmisartan by telmisartan-oxalic acid co-crystal formation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(3), 423–425.
- Almarsson, O., & Zaworotko, M. J. (2004). Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? *Chemical Communications* (Cambridge,

- England), (17), 1889–1896.
<https://doi.org/10.1039/b402150a>
- Eddleston, M. D., Patel, B., Day, G. M., & Jones, W. (2013). Cocrystallization by freeze-drying: Preparation of novel multicomponent crystal forms. *Crystal Growth and Design*, 13(10), 4599–4606.
<https://doi.org/10.1021/cg401179s>
- Gu, D., Connor, A. J. O., Qiao, G. G. H., & Ladewig, K. (2017). Hydrogels with smart systems for delivery of hydrophobic drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 0(0).
<https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1245290>
- Guan, X., Jiang, L., Cai, L., Zhang, L., & Hu, X. (2020). A New Co-Crystal of Synthetic Drug Rosiglitazone with Natural Medicine Berberine : Preparation ., *Molecules*, 25(18), 1–12.
<https://doi.org/10.3390/molecules25184288>
- Kavanagh, O. N., Croker, D. M., Walker, G. M., & Zaworotko, M. J. (2018). Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. *Drug Discovery Today*, 00(00), 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.023>
- Kuminek, G., Cao, F., Bahia, A., & Oliveira, D. (2016). Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5 ☆. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.022>
- Mas-Coma, S., Bagues, M. D., & Valero, M. A. (2014). *Diagnosis of human fascioliasis by stool and blood techniques : update for the present global scenario*. 1918–1946.
<https://doi.org/10.1017/S0031182014000869>
- Pan, Y., Pang, W., Lv, J., Wang, J., Yang, C., & Guo, W. (2017). Solid state characterization of azelnidipine–oxalic acid co-crystal and co-amorphous complexes: The effect of different azelnidipine polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 138, 302–315.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.005>
- Park, B., Yoon, W., Yun, J., Ban, E., Yun, H., & Kim, A. (2018). Emodin-nicotinamide (1:2) cocrystal identified by thermal screening to improve emodin solubility. *International Journal of Pharmaceutics*.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.027>
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. (2011). Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 419, pp. 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.037>
- Rao, V. M., Sanghvi, R., & (Jim) Zhu, H. (2017). Solubility of Pharmaceutical Solids. In Y. Qiu, Y. Chen, G. G. Z. Zhang, L. Yu, & R. V. Mantri (Eds.), *Developing Solid Oral Dosage Forms* (2nd ed., pp. 13–14). Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444532428000011>
- Saganowska, P., & Wesolowski, M. (2017). DSC as a screening tool for rapid cocrystal detection in binary mixtures of benzodiazepines with co-formers. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*.
<https://doi.org/10.1007/s10973-017-6858-3>
- Shan, N., Toda, F., & Jones, W. (2002). Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. *Chemical Communications* (Cambridge, England), (20), 2372–2373.
<https://doi.org/10.1039/b207369m>
- Tanaka, H. (1984). The kinetic study of thermal dehydration of oxalic acid dihydrate. *Journal of Thermal Analysis*, 29(5), 1115–1122.
<https://doi.org/10.1007/BF02188864>
- Tothadi, S., Bhogala, B. R., Gorantla, A. R., Thakur, T. S., Jetti, R. K. R., & Desiraju, G. R. (2012). Triclabendazole: An intriguing case of co-existence of conformational and tautomeric polymorphism. *Chemistry - An Asian Journal*, 7(2), 330–342.
<https://doi.org/10.1002/asia.201100638>
- Vialpando, M., Smulders, S., Bone, S., Jager, C., Vodak, D., Speybroeck, M. Van, ... Mackie, C. (2016). Evaluation of Three Amorphous Drug Delivery Technologies to Improve the Oral Absorption of Flubendazole. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.003>
- Villegas, F., Angles, R., Barrientos, R., Barrios, G., Valero, M. A., Hamed,

K., ... Gabrielli, A. F. (2012).
Administration of Triclabendazole Is
Safe and Effective in Controlling
Fascioliasis in an Endemic
Community of the Bolivian
Altiplano. *PLoS Neglected Tropical
Diseases*, 6(8).

Yamashita, H., Hirakura, Y., Yuda, M.,
Teramura, T., & Terada, K. (2012).
Detection of Cocrystal Formation
Based on Binary Phase Diagrams
Using Thermal Analysis.
Pharmaceutical Research, 1, 1–11.
<https://doi.org/10.1007/s11095-012-0850-1>