

## KOKRISTALISASI ASPIRIN DAN ASAM TARTRAT DENGAN METODE PENGUAPAN PELARUT

Indra, Nurul Aini, Rika Yulianti, Winda Trisna Wulandari, Keni Ida Cahyati

Department of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada, Jl. Cilolohan No. 36,  
46115, Tasikmalaya, Indonesia

Email: [indraf04@stikes-bth.ac.id](mailto:indraf04@stikes-bth.ac.id)

Received: 6-Dec-2021; Revised: 17-Dec-2021; Accepted: 28-Dec-2021; Available online: 31-Dec-2021

### ABSTRACT

*Co-crystallization of aspirin and tartic acid as a coformer has been attempted. The purpose of this study was to improve the dissolution of aspirin (ASP), which is classified as a BCS class II compound with a high permeability but a low solubility. The cocrystal formation of ASP and tartaric acid was made in a molar ratio of 1:1, 1:2, and 2:1 using the solvent evaporation method. The obtained crystals were then characterized using powder X-ray diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC) and fourier transform infra-red (FTIR) spectrophotometry. In accordance with the FTIR data, there was no spectrum shifting between conventional ASP functional groups and crystalline solids. When comparing cocrystal solids to conventional ASP, the DSC thermogram revealed no differences in thermal behavior. There were no new peaks or unusual diffractogram patterns from the standard ASP as shown by the PXRD diffractogram analysis, hence it could be inferred that no cocrystal phase was formed. The dissolution rate of 1:1 molar ratio was increased by 78.56 % after 30 minutes as compared to conventional ASP, according to the findings of a dissolution test. The increase in the dissolution rate at the molar ratio of 1:1 is due to the formation of a eutectic mixture between ASP and tartaric acid*

**Keywords:** *Cocrystal, aspirin, tartaric acid, solvent evaporation, dissolution.*

### ABSTRAK

Telah dilakukan upaya kokristalisasi aspirin dengan asam tartat sebagai koformer. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan disolusi aspirin (ASP) karena termasuk ke dalam BCS kelas II yang memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah. Pembentukan kokristal ASP dan asam tartat dibuat dengan perbandingan molar 1:1, 1:2, dan 2:1 dengan menggunakan metode penguapan pelarut. Padatan yang diperoleh kemudian karakterisasi menggunakan *powder X-ray diffraction* (PXRD), *differential scanning calorimetry* (DSC) dan Spektrofotometri *fourier transform infra red* (FTIR). Berdasarkan hasil spektrum FTIR tidak terjadi pergeseran spektrum antara gugus fungsi ASP baku dengan padatan hasil kokristalisasi. Termogram DSC menunjukkan tidak terjadi perubahan perilaku termal antara padatan hasil kokristal dengan ASP baku. Hasil analisis difraktogram PXRD menunjukkan bahwa tidak terdapat puncak baru atau pola difraktogram yang berbeda dibandingkan dengan ASP baku sehingga dapat disimpulkan tidak terbentuk fase kokristal. Hasil uji disolusi pada padatan kokristalisasi 1:1 mampu menaikkan laju disolusi 78,56% pada menit ke- 30 dibandingkan dengan ASP baku. Peningkatan laju disolusi pada perbandingan rasio molar 1:1 disebabkan karena terjadi pembentukan campuran eutektik antara ASP dan asam tartrat.

**Kata kunci:** *Kokristal, aspirin, asam tartat, penguapan pelarut, disolusi.*

## PENDAHULUAN

Merupakan suatu tantangan bagi peneliti dan industri farmasi untuk mengembangkan formulasi yang sesuai dengan sifat fisikokimia yang lebih unggul (Indra, Janah, et al., 2019). Proses kokristalisasi sudah lama diketahui, Namun, belakangan ini pendekatan tersebut menjadi sangat penting sebagai metode yang relatif baru untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, stabilitas, sifat termal, permeabilitas, kemampuan tablet, dan sifat fisikokimia terkait lainnya (Fadhila et al., 2020; Indra et al., 2020).

kokristal merupakan sistem padatan multikomponen di mana dua komponen, bahan aktif farmasi (BAF) dan koformer, berada dalam rasio stoikiometri dan terikat bersama dengan interaksi non-kovalen dalam kisi kristal (Zaini et al., 2019). Kokristalisasi menawarkan optimasi yang lebih baik bahkan bukan sifat fisikokimia tetapi juga respon terapeutik dan sifat farmakologis BAF. Rancangan percobaan kokristalisasi didasarkan pada ikatan hidrogen dan potensi interaksi antarmolekul (Hiendrawan et al., 2016).

Aspirin (ASP) adalah salah satu obat yang paling banyak digunakan di dunia. Ditemukan sebagai agen anti-inflamasi pada tahun 1874 (Fuster & Sweeny, 2011). Saat ini, ASP digunakan sebagai antipiretik, anti-platelet, dan anti-kanker dan telah dilakukan penelitian pada hewan dan manusia oleh berbagai peneliti (Dutt et al., 2021). ASP kurang larut dalam air dan menyebabkan gangguan gastrointestinal (GI) (Indra, Fauzi, et al., 2019). ASP yang diberikan secara oral memerlukan dosis tinggi dan mengalami metabolisme prasistemik yang luas .

Proses kokristalisasi bergantung pada gugus fungsional antara bahan aktif farmasi dengan koformer untuk memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen (Nugraha & Uekusa, 2018). Pada penelitian ini adalah asam tartrat, merupakan kristal putih yang memiliki kelarutan yang baik di dalam air. Asam tartrat memiliki empat donor dan enam akseptor ikatan hidrogen (Rekdal et al., 2018). Oleh karena itu, kokristalisasi ASP dengan asam tartrat diprediksi dapat meningkatkan kelarutan ASP. Penelitian kokristalisasi sebelumnya, telah berhasil meningkatkan kelarutan karbamazepin dengan asam tartrat (Linda, 2012)

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan kokristal ASP dengan asam tartrat sebagai koformer menggunakan metode penguapan pelarut. ASP dan asam tartrat memiliki gugus karboksilat sehingga berpotensi terjadi interaksi non kovalen antara gugus donor dan gugus akseptor ikatan hidrogen yang berasal dari asam karboksilat (O-H—O (Sarcevic et al., 2013). Padatan hasil kokristalisasi kemudian dilakukan karakterisasi dengan menggunakan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) dan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) kemudian dilakukan uji disolusi.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi; *Differential Scanning Calorimeter* (DSC)-TGA (STA PT1600, Linseis Thermal Analysis), *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) (Bruker D8 Advance), Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S UV-Vis), Spektrofotometer *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) (FTIR Prestige 21 Shimadzu Japan), seperangkat alat disolusi, neraca analitik (Mettler Toledo), pH meter (Mettler Toledo), *magnetic stirrer* (Wisestir-MSH 30D, Wisd Laboratory Instrument), desikator, dan alat gelas yang umum digunakan di laboratorium.

### Bahan

Bahan yang digunakan meliputi Aspirin (PT. Kimia Farma), asam tartrat (PT. Merck Tbk), metanol (PT. Merck Tbk) dan aquadest (PT. Bratachem).

### Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku meliputi bentuk, warna dari ASP berdasarkan pengamatan yang disesuaikan dengan *Certificate of Analysis*.

### Pembuatan Kokristal Metode Penguapan Pelarut

Timbang ASP dan asam tartrat dengan perbandingan molar (1:1, 1:2, dan 2:1) lalu dimasukkan ke dalam *beaker glass*. Dilarutkan dalam metanol dengan bantuan *stirrer* pada kecepatan 100 rpm. Larutan disimpan pada suhu kamar hingga semua metanol menguap dan terbentuk padatan kristal. Berikut

merupakan tabel jumlah zat aktif dan koformer yang digunakan untuk proses kokristalisasi pada berbagai perbandingan molar.

**Tabel 1. Penimbangan Zat Aktif dan Koformer**

Zat Aktif	1:1	2:1	1:2
Aspirin	2 g	4 g	2 g
Asam Tartrat	1,7 g	1,7 g	3,4 g

### Karakterisasi Kokristal

#### Spektrofotometri *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Sebanyak 1 mg sampel dicampur dengan 200 mg KBr, dan dibuat pelet. Pengukuran menggunakan spektrofotometer inframerah dan dilakukan dengan rentang bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  (Gozali, et al., 2013).

#### *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD)

Sebanyak 100-200 mg sampel padatan hasil kokristal pada sample holder diletakkan di ruang sampel difraktometer sinar-X. Analisis dilakukan pada rentang sudut difraksi  $2\theta$  5 - 45° dengan size 0,020° menggunakan radiasi  $\text{CuK}\alpha$  ( $\text{K}\alpha_1 = 1,54060 \text{ nm}$ ;  $\text{K}\alpha_2 = 1,54439 \text{ nm}$ ) pada 40kV dan 35mA (Indra, 2014).

#### *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Sejumlah kokristal (5-20 mg) sampel perbandingan fraksi molar dianalisis dengan DSC sampai suhu 40-250°C pada kecepatan pemanasan 10°/menit menggunakan cawan alumunium terbuka (Indra, 2014).

### Evaluasi Hasil

#### Penetapan Kadar Aspirin Hasil Kokristalisasi

Timbang 50 mg padatan hasil kokristalisasi dan masukan ke dalam pelarut metanol 10% dalam labu ukur 100 mL. Masing-masing larutan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 225 nm.

#### Disolusi

Ditimbang sebanyak 325 mg masing-masing perbandingan molar hasil kokristalisasi (1:1; 1:2 dan 2:1). Masing-masing perbandingan dimasukkan ke dalam medium disolusi dapar asetat pH 4,50 sebanyak 900 ml pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Uji disolusi dilakukan menggunakan apparatus tipe 2 (dayung) pada kecepatan 75 rpm (Semalty et al., 2010).

Sebanyak 10 mL sampel diambil pada menit ke-5, 10, 15, 20, 25, dan 30. Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan larutan dapar asetat 10 ml. Konsentrasi sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 224 nm.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pemeriksaan Bahan Baku

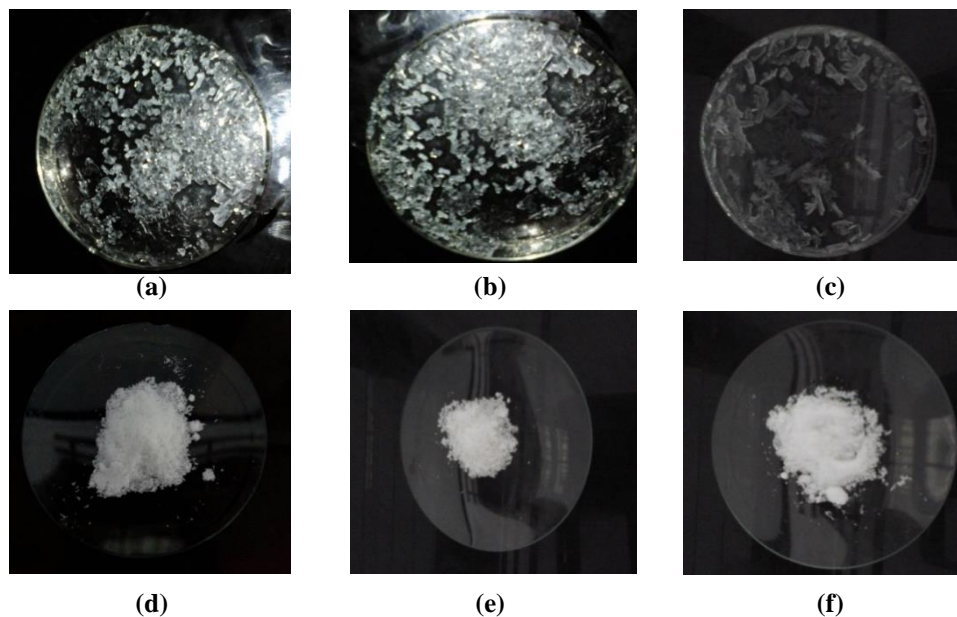
Pemeriksaan bahan baku bertujuan untuk memastikan bahwa bahan aktif farmasi yang digunakan sesuai dengan persyaratan yang berlaku didalam Farmakope Indonesia edisi V. Hasil menunjukkan bahwa bahan yang digunakan sesuai dengan persyaratan. Pemeriksaan titik lebur diperoleh dari hasil termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada tabel 2 dibawah ini.

**Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku**

Zat Aktif	Parameter	FI V	Hasil	Kesimpulan
Aspirin	Bentuk	Serbuk	Serbuk	Sesuai
	Warna	Putih	Putih	
	Titik Lebur	118-144 °C	141,4 °C	

### Pembentukan Kokristal

Pembuatan kokristal bertujuan untuk meningkatkan kelarutan ASP yang termasuk ke dalam BCS kelas II (permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah) (Darwish et al., 2018). Kokristal ASP dibuat dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1, hal ini dilakukan untuk optimasi rasio molar pembentukan kokristal. Metode penguapan pelarut ini dipilih karena memberikan peluang diperoleh padatan kokristal lebih tinggi dibandingkan metode lainnya dan mengurangi kemungkinan isolasi kristalisasi komponen penyusunnya (Indra, Janah, et al., 2019). BAF dan koformer harus memiliki kelarutan yang similar, untuk menghindari pengendapan secara eksklusif masing-masing komponen (Haeria et al., 2015). Kristal yang diperoleh dilakukan penggerusan dan pengayakan menggunakan pengayak No. 44. Hal ini dilakukan supaya memperoleh ukuran partikel yang homogen untuk dilakukan uji disolusi (Partogi H et al., 2014).

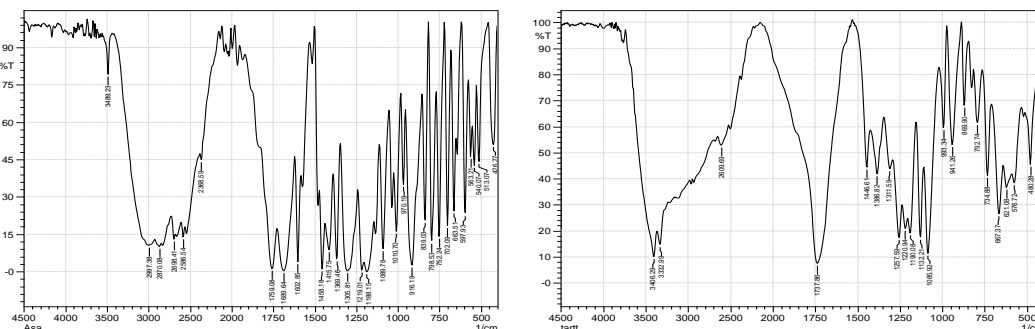


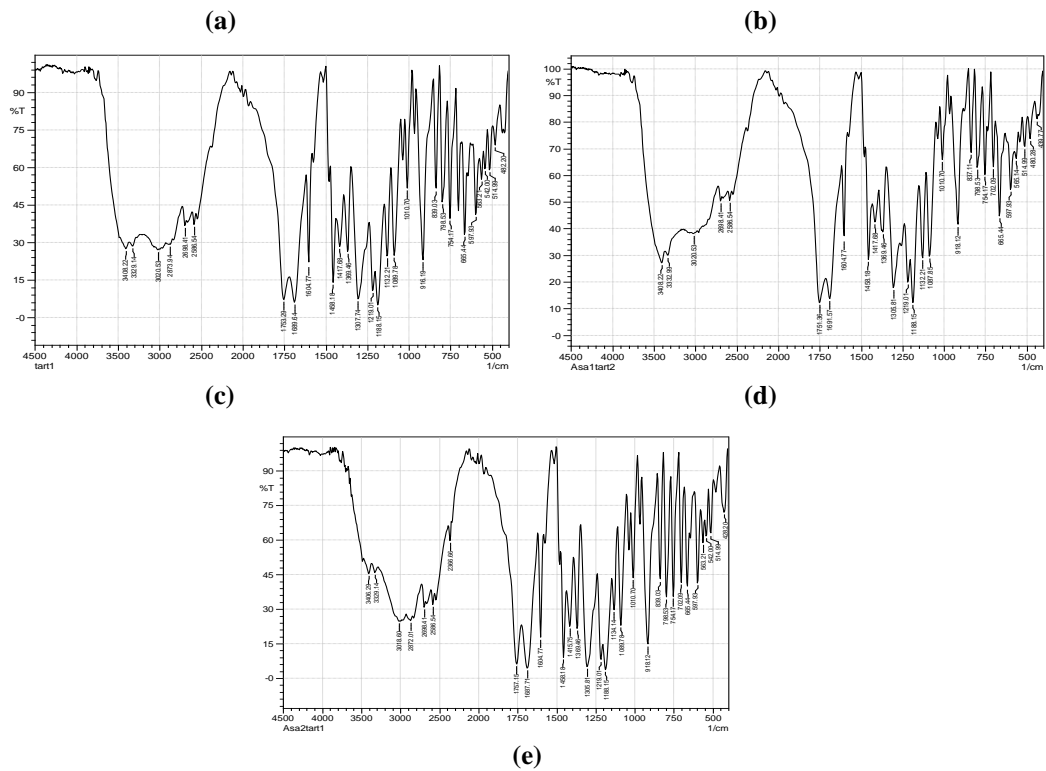
**Gambar 1.** Hasil Pembuatan Kokristal Metode Penguapan Pelarut (a) Kokristal 1:1, (b) Kokristal 1:2, (c) Kokristal 2:1, (d) Hasil ayakan 1:1, (e) Hasil ayakan 1:2, (f) Hasil ayakan 2:1.

### Karakterisasi Kokristal

#### Spektrofotometri Fourier Transform Infra Red

Spektroskopi inframerah (IR) digunakan untuk mengetahui adanya interaksi antara zat aktif dengan koformer pada proses pembentukan kokristal. Pada analisis spektrum inframerah (IR) perlu diperhatikan letaknya (frekuensinya), bentuk (melebar atau tajam), dan intensitas pita (kuat atau lemah) (Motan & Puia, 2014). Aspirin memiliki spektrum utama gugus OH hidroksilat ulur pada bilangan gelombang 2400-3300  $\text{cm}^{-1}$ , gugus C=O ester ulur pada bilangan gelombang 1759,06  $\text{cm}^{-1}$ , dan gugus C=O asam karboksilat terkonjugasi ulur berada pada bilangan gelombang 1689,64  $\text{cm}^{-1}$  (Cheney et al., 2011). Asam tartat menunjukkan puncak pada bilangan gelombang 2771-3500  $\text{cm}^{-1}$  untuk OH karboksilat dan 1770,71  $\text{cm}^{-1}$  untuk C=O asam karboksilat (Variankaval et al., 2006).



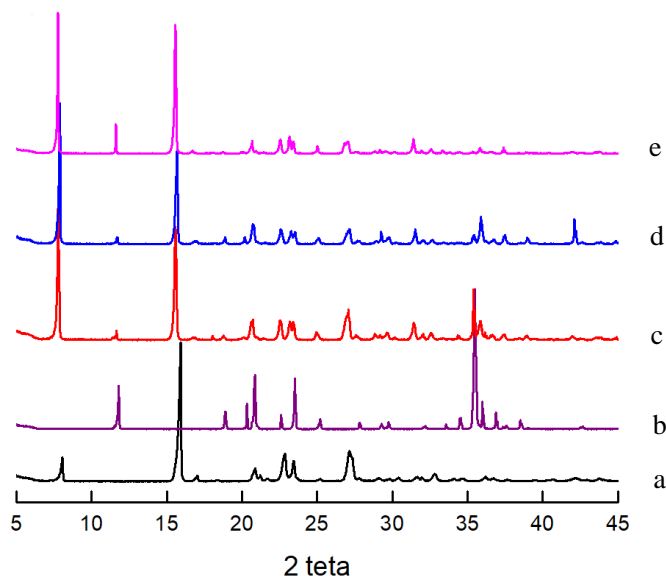


**Gambar 2.** Spektrum FTIR (a) ASP, (b) asam tartat, (c) kokristal 1:1, (d) kokristal 1:2, (e) kokristal 2:1.

Berdasarkan hasil spektrum FTIR (Gambar 2) menunjukkan bahwa padatan hasil kokristalisasi pada semua perbandingan molar tidak menunjukkan pergeseran bilangan gelombang. Puncak-puncak gugus fungsi ASP baku masih sama dengan bilangan gelombang pada padatan hasil kokristalisasi. Hal ini menandakan bahwa tidak terbentuk interaksi non-kovalen antara ASP dan asam tartat.

### Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Karakterisasi PXRD dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan bentuk sistem kristal, dengan membandingkan letak sudut 2 teta (sumbu x) dan intensitas garis (sumbu y) pada difraktogram. Kemunculan letak puncak baru atau pola difraktogram yang berbeda dengan BAF dan koformer menjadi indikator terbentuk kokristal (Triani, 2012).



**Gambar 3.** Pola Difraktogram PXRD, (a) ASP, (b) asam tartrat, (c) kokristal 1:1 ; (d) kokristal 1:2 ; (e) kokristal 2:1

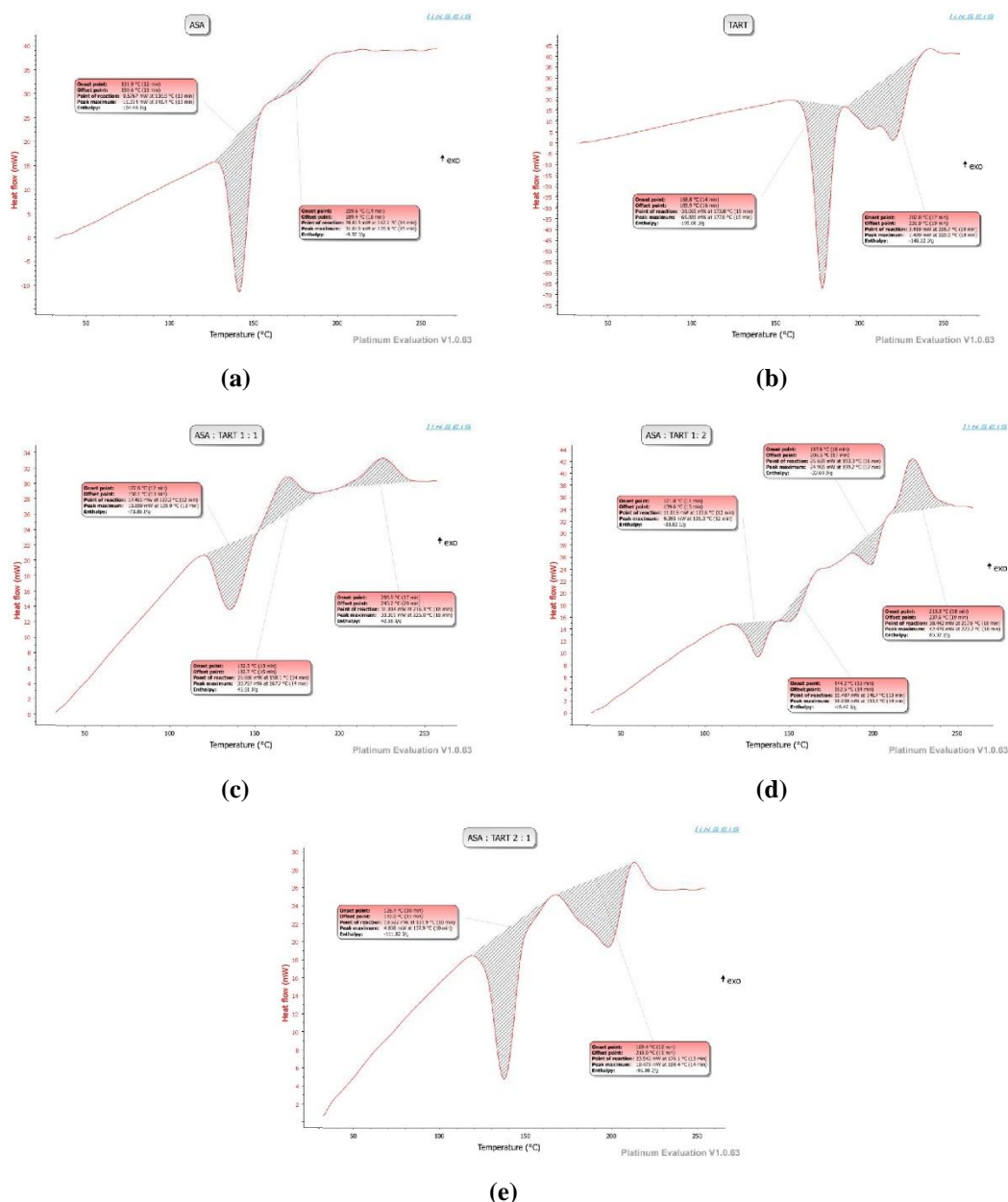
Pada gambar 2, dapat diketahui bahwa tidak terdapat puncak baru atau pola difraktogram yang berbeda dibandingkan dengan BAF dan koformer. Hal ini menandakan tidak terbentuk fase kokristal. Pola difraktogram hanya menunjukkan perbedaan intensitas dari setiap padatan hasil kokristal. Padatan hasil kokristal 1:1 dan 1:2 menunjukkan intensitas yang lebih rendah dibandingkan dengan intensitas padatan hasil kokristal 2:1 dan ASP baku. Namun berbeda dengan padatan hasil kokristal 2:1 menunjukkan intensitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan ASP baku. Peningkatan intensitas menunjukkan perubahan keteraturan molekul-molekul pada kisi kristal (Triani, 2012).

### Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Karakteristik DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan-perubahan sifat termodinamika yang terjadi pada saat material diberikan energi panas. Titik lebur kokristal berada diantara atau lebih rendah dibandingkan dengan titik lebur zat aktif dan koformer yang menunjukkan terbentuknya kokristal (Rizkianna, 2012). Hasil Termogram dapat dilihat pada gambar 4 dibawah.

Termogram DSC menunjukkan, aspirin dan asam tartat memiliki puncak endotermik yaitu 141,4°C dan 177,6°C. Hasil kokristal 1:1 menunjukkan puncak endotermik di 135,9°C, kokristal 1:2 menunjukkan puncak endotermik di 131,3°C sedangkan puncak endotermik kokristal 2:1 berada di 137,9°C. Ketiga padatan hasil kokristal masih memiliki puncak endotermik (titik lebur) berada diantara rentang titik lebur aspirin murni. Oleh karena itu, tidak terjadi perubahan perilaku termal antara padatan hasil kokristal dengan senyawa murninya, dan dapat disimpulkan bahwa tidak terbentuk fase kokristal antara aspirin dan asam tartat.





**Gambar 4.** Termogram DSC, (a) aspirin, (b) asam tartat, (c) kokristal 1:1, (d) kokristal 1:2, (e) kokristal 2:1

Termogram juga menunjukkan terjadinya perubahan entalpi pada sampel. Energi peleburan yang dibutuhkan untuk meleburkan aspirin murni adalah sebesar 154,40 J/g, energi padatan hasil kokristal 1:1 sebesar 73,85 J/g, padatan hasil kokristal 1:2 membutuhkan energi sebesar 33,82 J/g sedangkan energi peleburan yang dibutuhkan padatan hasil kokristal 2:1 adalah sebesar 111,82 J/g. Dari hasil termogram, padatan hasil kokristal 1:1 menunjukkan entalpi yang lebih rendah dibandingkan dengan hasil kokristal 2:1 dan senyawa murninya. Semakin sedikit energi yang dibutuhkan maka semakin besar peluang untuk melebur.

### Penetapan Kadar Aspirin

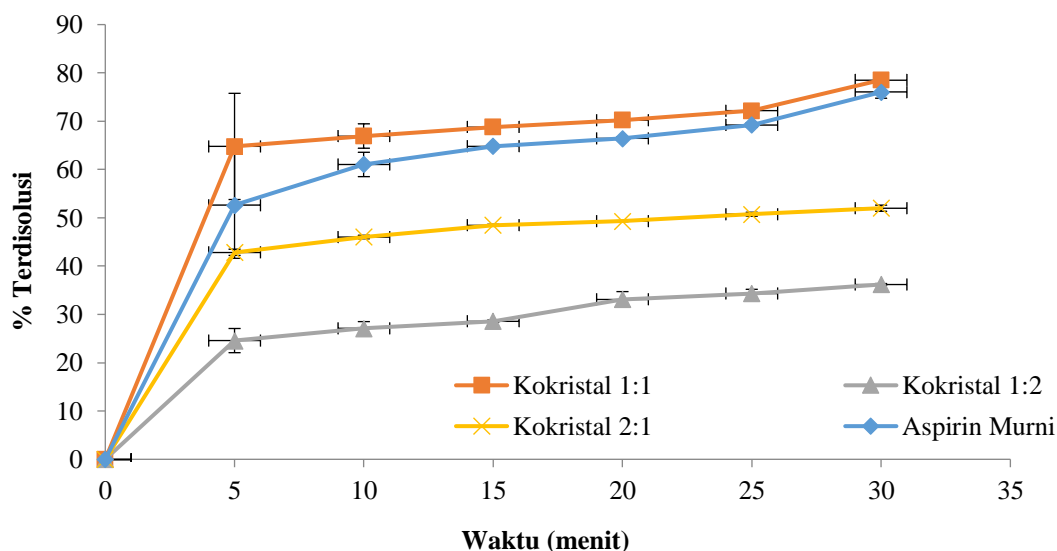
Penetapan kadar aspirin dilakukan untuk mengetahui jumlah atau konsentrasi aspirin yang terkandung dalam kokristal dari semua perbandingan. Hasil *scanning* kurva serapan aspirin dalam medium metanol 10% memberikan panjang gelombang maksimum di 225 nm. Kadar aspirin yang terdapat pada sampel diperoleh 27,51 mg untuk padatan hasil kokristal 1:1; 18,05 mg untuk padatan 1:2 sedangkan untuk

padatan 2:1 adalah 36,44 mg. Hasil penetapan kadar ini akan dijadikan tolak ukur untuk penentuan uji disolusi aspirin.

### Uji Disolusi

Uji disolusi bertujuan untuk melihat banyaknya zat yang terlarut tiap satuan waktu (Fajri, 2015). Hasil menunjukkan bahwa persen terdisolusi aspirin murni pada menit ke-5 mencapai 52,59% dan 76,02% pada menit ke-30. Padatan hasil kokristal 1:1 menunjukkan persen terdisolusi pada menit ke-5 adalah 64,78% pada menit ke-5 dan 78,54% pada menit ke-30. Padatan hasil kokristal 1:2 menunjukkan persen terdisolusi pada menit ke-5 adalah 24,58% pada menit ke 5 dan 36,19% pada menit ke-30. Sedangkan padatan hasil kokristal 2:1 menunjukkan persen terdisolusi pada menit ke-5 sebesar 42,86% pada menit ke-5 dan 51,99% pada menit ke-30.

Dari hasil diatas, 1:2 dan 2:1 tidak menunjukkan kenaikan laju disolusi dari aspirin murni. Sedangkan padatan 1:1 menunjukkan persen terdisolusi tertinggi dibandingkan dengan aspirin murninya. Hal itu disebabkan karena padatan 1:1 berada dalam bentuk amorf. Pola difraktogram hasil karakterisasi *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) padatan hasil kokristal 1:1 menunjukkan intensitas atau tingkat kristalinitas yang lebih rendah dibandingkan dengan aspirin baku, hal ini menyebabkan kelarutan kokristal meningkat.



**Gambar 5.** Uji disolusi aspirin murni dan padatan hasil kokristal

Selain itu, hasil karakterisasi DSC menunjukkan bahwa padatan 1:1 memiliki energi peleburan yang lebih rendah untuk melebur dibandingkan dengan senyawa murninya. Energi peleburan dan titik lebur senyawa berbanding terbalik dengan logaritma kelarutan, semakin rendah energi yang diberikan untuk meleburkan suatu zat maka kelarutan akan meningkat (Batisai et al., 2014). Oleh karena itu, padatan hasil kokristal 1:1 memiliki kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan padatan 1:2, 2:1 dan senyawa murninya.

### KESIMPULAN

Hasil karakterisasi spektrofotometri *fourier transform infra red* (FTIR), *powder x-ray diffraction* (PXRD) dan *differential scanning calorimetry* (DSC) menunjukkan bahwa padatan hasil kokristalisasi ASP dan asam tartat tidak terdapat perbedaan dibandingkan dengan ASP baku. Metode kokristalisasi penguapan pelarut antara ASP-asam tartat dengan perbandingan molar rasio 1:1, 1:2, dan 2:1 tidak membentuk fase kokristal. Padatan hasil kokristal 1:1 menunjukkan persen terdisolusi tertinggi dibandingkan dengan ASP baku. Peningkatan laju disolusi tersebut disebabkan karena padatan 1:1 membentuk campuran eutektik.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Batisai, E., Ayamine, A., Kilinkissa, O. E. Y., & Báthori, N. B. (2014). Melting point-solubility-structure correlations in multicomponent crystals containing fumaric or adipic acid. *CrystEngComm*, 16(43), 9992–9998. <https://doi.org/10.1039/c4ce01298d>
2. Cheney, M. L., Weyna, D. R., Shan, N., Hanna, M., Wojtas, L., & Zaworotko, M. J. (2011). Cofomer Selection in Pharmaceutical Cocystal Development: a Case Study of a Meloxicam Aspirin Cocystal That Exhibits Enhanced Solubility and Pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(6), 2172–2181. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.22434>.
3. Darwish, S., Zeglinski, J., Krishna, G. R., Shaikh, R., Khraisheh, M., Walker, G. M., & Croker, D. M. (2018). A New 1:1 Drug-Drug Cocystal of Theophylline and Aspirin: Discovery, Characterization, and Construction of Ternary Phase Diagrams. *Crystal Growth and Design*, 18(12), 7526–7532. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01330>
4. Dutt, B., Choudhary, M., & Budhwar, V. (2021). Preparation, characterization and evaluation of fenofibrate: benzoic acid cocystals with enhanced pharmaceutical properties. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00320-5>
5. Fadhila, M., Umar, S., & Zaini, E. (2020). Pembentukan Kokristal Asam Usnat – N-Methyl-DGlucamine dengan Metode Penguapan Pelarut dan Pengaruhnya terhadap Penurunan Interleukin-8 pada Tikus Inflamasi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), 23. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.23-30.2020>
6. Fuster, V., & Sweeny, J. M. (2011). Aspirin: A historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*, 123(7), 768–778. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.963843>
7. Haeria, Nurzak, A. N., & Ismail, I. (2015). Characterization and dissolution test of aspirin-nicotinamide cocystal. *International Journal of PharmTech Research*, 8(10), 166–170.
8. Hiendrawan, S., Veriansyah, B., Widjojokusumo, E., Soewandhi, S. N., Wikarsa, S., & Tjandrawinata, R. R. (2016). Physicochemical and mechanical properties of paracetamol cocystal with 5-nitroisophthalic acid. *International Journal of Pharmaceutics*, 497(1–2), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.001>
9. Indra, Azhariyah, P. F., & Aryani, R. (2020). *Cocrystallization of Mefenamin Acid and Ascorbic Acid by the Solvent Evaporation Method*. 26, 49–52. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.200523.014>
10. Indra, I., Fauzi, A., & Aryani, R. (2019). Karakterisasi dan Uji Disolusi Aspirin Hasil Rekristalisasi Penguap Pelarut. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(2), 164. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.2.164-170.2019>
11. Indra, I., Janah, F. M., & Aryani, R. (2019). Enhancing the Solubility of Ketoconazole via Pharmaceutical Cocystal. *Journal of Physics: Conference Series*, 1179(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1179/1/012134>
12. Linda, D. O. (2012). Universitas Indonesia Universitas Indonesia Jakarta. *Fmipa Ui*, 1–95.
13. Motan, G., & Puia, A. (2014). Studies of different types of aspirin by spectrophotometric methods. *Acta Chemica Iasi*, 22(2), 155–164. <https://doi.org/10.2478/achi-2014-0013>
14. Nugraha, Y. P., & Uekusa, H. (2018). Suppressed hydration in metoclopramide hydrochloride by salt cocrystallisation. *CrystEngComm*, 20(19), 2653–2662. <https://doi.org/10.1039/c8ce00129d>
15. Partogi H, T., Soewandhi, S. N., Pamudji, J. S., & Wikarsa, S. (2014). Preparasi Dan Karakterisasi Polimorfisme Obat Anti Malaria Artesunate. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 15(Vol 15, No 2: JANUARI 2014), 88–94. <http://jurnal.batan.go.id/index.php/jsmi/article/view/4362>
16. Rekdal, M., pai, A., & BS, M. (2018). Experimental data of co-crystals of Etravirine and L-tartaric acid. *Data in Brief*, 16, 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2017.11.019>
17. Sarcevic, I., Orola, L., Veidis, M. V., Podjava, A., & Belyakov, S. (2013). Crystal and molecular structure and stability of isoniazid cocystals with selected carboxylic acids. *Crystal Growth and Design*, 13(3), 1082–1090. <https://doi.org/10.1021/cg301356h>
18. Semalty, A., Semalty, M., Singh, D., & Rawat, M. S. M. (2010). Development and Characterization of Aspirin-Phospholipid Complex for Improved Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 3(2), 940–947. <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2010.3.2.7>
19. Variankaval, N., Wenslow, R., Murry, J., Hartman, R., Helmy, R., Kwong, E., Clas, S. D., Dalton, C., & Santos, I. (2006). Preparation and solid-state characterization of nonstoichiometric cocystals of a phosphodiesterase-IV inhibitor and L-tartaric acid. *Crystal Growth and Design*,

- 6(3), 690–700. <https://doi.org/10.1021/cg050462u>
20. 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. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(7), 2341–2348. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.02.003>