

Pembentukan Kokristal Katekin dengan Nikotinamida

Amri Bakhtiar^{(a)*}, Sherly Rahmah Gaesari^(a), Erizal Zaini^(b)

^(a)Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Telah dilakukan pembuatan kokristal katekin-nikotinamida dan evaluasi kelarutannya dalam pelarut air. Kokristal dibuat dengan dua metode, yaitu rekristalisasi dengan penguapan pelarut etanol 96% menggunakan *rotary evaporator* (metode I) dan penguapan pelarut pada suhu ruang (metode II). Karakterisasi kokristal katekin-nikotinamida dilakukan dengan difraksi sinar-X, analisis termal DTA (*Differential Thermal Analysis*), FT IR (*Fourier Transform Infra Red*), dan SEM (*Scanning Electron Microscopy*), serta uji kelarutan dalam pelarut air menggunakan *orbital shaker* selama 24 jam. Penetapan kadar katekin dilakukan dengan metode KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi) menggunakan fase gerak air-asetonitril-metanol-etil asetat-asam asetat glasial (89:6:1:3:1). Hasil difraktogram sinar-X pada kokristal metode I menunjukkan terbentuknya padatan amorf, sedangkan pada metode II menunjukkan terbentuknya fase kristalin baru (kokristal). Pada analisis termal menggunakan DTA terjadi perubahan titik lebur pada kokristal metode I maupun metode II yang berbeda dengan titik lebur katekin dan nikotinamida yang menunjukkan terbentuknya campuran eutektik. Pada analisis FT IR, baik kokristal metode I maupun metode II terjadi pergeseran bilangan gelombang dari spektrum katekin dan nikotinamida yang menunjukkan terbentuknya ikatan hidrogen antara gugus hidroksi fenol dari katekin dengan gugus amida dari nikotinamida. Dari hasil SEM, terlihat habit kristal dari kokristal metode I maupun metode II berbeda dibandingkan dengan habit kristal katekin maupun nikotinamida yang menunjukkan terbentuknya kokristal. Namun kelarutan kokristal katekin-nikotinamida metode I (132,17 mg/100 mL) maupun metode II (131,09 mg/100 mL) tidak berbeda nyata dengan kelarutan katekin (124,58 mg/100 mL).

Kata kunci: kokristal, katekin, nikotinamida, kelarutan, KCKT.

Formation of Cocrystals of Catechin and Nicotinamide

Preparation of cocrystals catechin-nicotinamide and evaluation of its solubility have been done. Cocrystals were prepared by two methods, recrystallized with evaporation of ethanol 96% using a rotary evaporator (method I) and recrystallized with evaporation of the solvent at room temperature (method II). Characterization of cocrystals catechin-nicotinamide were performed by X-ray diffraction, thermal analysis by DTA (Differential Thermal Analysis), FT IR (Fourier Transform Infra Red), SEM (Scanning Electron Microscopy) and solubility study in distilled water using an orbital shaker for 24 hours. Catechin assay was done by HPLC (High Performance Liquid Chromatography) using mobile phase composed by water-acetonitrile-methanol-ethyl acetate-glacial acetic acid (89:6:1:3:1). The X-ray diffractogram of cocrystal method I indicated amorphous solids, otherwise cocrystal method II indicated the formation of new crystalline (cocrystal). Thermal analysis DTA indicated the difference of melting point both of cocrystals method I and method II compared to catechin and nicotinamide that indicated eutectic compound were formed. FT IR analysis of cocrystals method I and method II indicated there was a shift of the wave number spectrum compared to catechin and nicotinamide indicated hydrogen bond between hidroxy phenol from catechin and amide from nicotinamide was formed. SEM analysis of crystal habit of cocrystals indicated a difference morphology compared to catechin and nicotinamide that indicated new crystal lattice was formed. However, solubility of cocrystal catechin-nicotinamide method I (132,17 mg/100 mL) and method II (131,09 mg/100 mL) have no significant difference with catechin solubility (124,58 mg/100 mL).

Keywords: Cocrystal, catechin, nicotinamide, solubility, HPLC.

*Corresponding author: sherlyrahmahgaesari@gmail.com / 085278391986

PENDAHULUAN

Gambir merupakan salah satu komoditas hasil perkebunan rakyat yang potensial bahkan sampai ke tingkat dunia. Indonesia menjadi pemasok utama kebutuhan gambir dunia. Sedikitnya 80% kebutuhan gambir dunia dipasok oleh Indonesia, khususnya gambir yang dihasilkan di daerah Sumatera Barat (Bakhtiar *et al.*, 2011). Gambir adalah sari getah yang diekstraksi dari daun tanaman gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dengan cara pengepresan. Ekstrak gambir mengandung katekin yang merupakan komponen utama serta beberapa komponen lain seperti asam kateku tanat, kuersetin, lilin, *fixed oil*, kateku merah, dan gambir fluoresin (The Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain, 1968). Penelitian yang berkaitan dengan aktivitas ekstrak gambir telah banyak dilakukan, diantaranya aktivitas antioksidan dan antibakteri dari turunan metil ekstrak etanol daun gambir (Kresnawaty and Zainudin, 2009), sebagai antiseptik mulut (Lucida *et al.*, 2007), dan gambir sebagai imunomodulator (Ismail dan Asad, 2009). Beberapa aktivitas ekstrak gambir di atas sebagian besar disebabkan oleh katekin yang terkandung di dalam gambir.

Manfaat katekin yang baik untuk kesehatan tersebut sedikit terhambat dalam pengolahannya menjadi sediaan farmasi untuk pemakaian oral karena kelarutannya yang rendah dalam air, yaitu 1 : 1100 sampai 1200 bagian air, sehingga tergolong sangat sukar larut (The Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain, 1968). Sifat katekin yang sangat sukar larut dalam air ini akan menyebabkan lamanya waktu yang diperlukan katekin untuk disolusi dan rendahnya ketersediaan hayati zat tersebut di dalam tubuh.

Saat ini telah berkembang pembentukan kokristal yang dapat meningkatkan sifat fisikokimia obat, salah satunya meningkatkan kelarutan zat aktif di dalam air. Kokristal dapat didefinisikan sebagai kompleks yang terbentuk dari dua senyawa atau lebih yang saling terikat dalam suatu kisi kristal melalui ikatan non kovalen (biasanya ikatan hidrogen). Saat ini kokristal menjadi alternatif yang sangat menarik untuk diteliti dalam pengembangan sediaan padat farmasi. Kokristal dapat terbentuk antara suatu zat aktif obat (*active pharmaceutical ingredients*) dengan zat lain (*cocrystal former*) yang dapat diterima oleh obat tersebut untuk membentuk sebuah kristal baru (Sekhon, 2009; Zaini *et al.*, 2008).

Katekin memiliki gugus OH, sedangkan nikotinamida memiliki gugus amida sehingga memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen antara katekin dengan nikotinamida melalui suatu metode pembentukan kokristal sehingga terbentuk kokristal katekin-nikotinamida yang diharapkan dapat meningkatkan sifat-sifat fisikokimia katekin, terutama kelarutannya.

METODE PENELITIAN

Alat

Timbangan digital (Shimadzu-AUX 220), *hot plate*, Shimadzu LC-20AD *High Performance Liquid*

Chromatography, *orbital shaker*, FT-IR, difraktometer sinar-X serbuk (Rigaku tipe RINT-2500), alat analisa termal (DTA/TG-60 SHIMADZU), *scanning electron microscopy* (Jeol tipe JSM-6360LA, Japan), pipet mikro, *aluminium foil*, kertas saring *Whatman*, tube, saringan 0,2 µm, saringan 0,45 µm, desikator, rotary evaporator, dan alat-alat gelas standar laboratorium lainnya.

Bahan

Katekin, nikotinamida (Kimia Farma), etanol 96%, etil asetat, *metanol pro analysis*, aquabidest, *methanol grade HPLC*, *acetonitril grade HPLC*, *etil asetat pro analysis*, *asam asetat glasial pro analysis*, air suling bebas CO₂.

Tahapan Penelitian

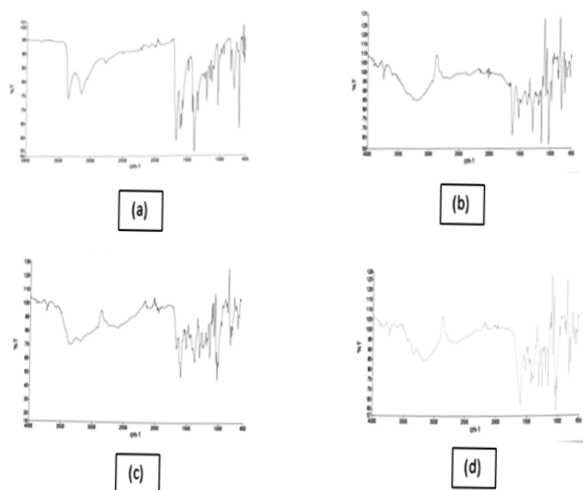
Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Januari hingga Juni 2014 di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Steril, Laboratorium Analisa Fisiko Kimia, Laboratorium Biota Sumatra, Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Laboratorium Kimia Lingkungan Jurusan Kimia FMIPA Universitas Andalas, serta Laboratorium Instrumen Jurusan Biologi dan Jurusan Kimia FMIPA UNP.

Pembuatan Kokristal Katekin-Nikotinamida dengan Metoda Rekrystalisasi

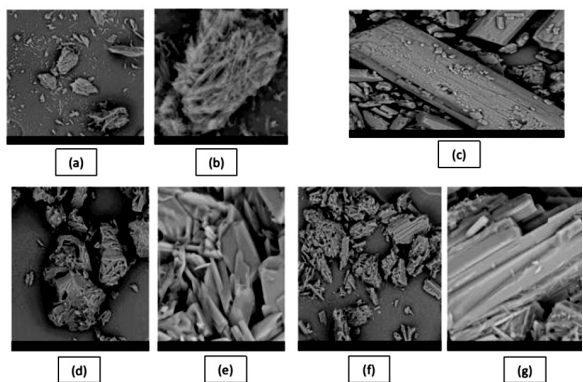
Kokristal dibuat dengan metode pelarutan dimana katekin dan Nikotinamida dicampur dengan komposisi ekuimol 1:1 (5,8059 g : 2,4427 g). Kemudian ditambahkan pelarut etanol 96% sampai kedua zat terlarut sempurna. Rekrystalisasi dilakukan menggunakan pelarut melalui dua cara. Cara pertama yaitu pelarut diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* suhu 50°C selama 1,5 jam. Cara kedua yaitu pelarut kemudian diuapkan dengan suhu ruang selama 10 hari. Kokristal yang terbentuk disimpan dalam desikator dalam wadah yang tertutup rapat.

Evaluasi Kokristal Katekin-Nikotinamida

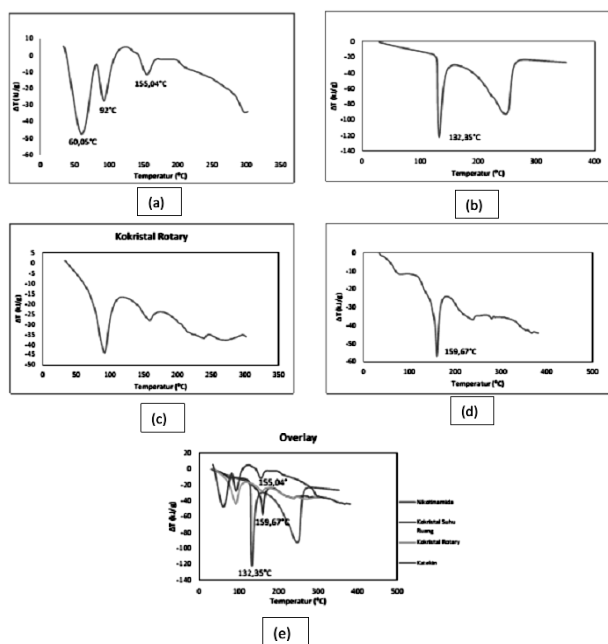
Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM): sampel serbuk diletakkan pada *sample holder* aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati pada berbagai perbesaran alat SEM (Jeol tipe JSM-6360LA, Japan). Voltase diatur pada 20 kV dan arus 12 mA. **Analisis spektrofotometri IR:** sampel diletakkan di atas kristal ATR hingga menutupi semua permukaan kristal. Sampel ditutup dengan memberikan sedikit tekanan dan spektrum serapan IR diambil untuk sampel katekin, nikotinamida, kokristal katekin-nikotinamida yang direkrystalisasi menggunakan *rotary evaporator*, dan kokristal katekin-nikotinamida yang direkrystalisasi dengan penguapan pada suhu ruang. **Analisis differential thermal gravimetric (DTA-TG):** analisis termal sampel dilakukan dengan menggunakan alat *differential thermal gravimetric analyser* yang dikalibrasi suhunya dengan Indium. Sampel sejumlah 5-7 mg diletakkan pada *pan* aluminium yang tertutup. Alat DTA-TG diprogram pada rentang suhu 30°C sampai 300°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit. **Analisis difraksi sinar-X:** analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer



GAMBAR 1. Spektrum FT-IR: (a) Serbuk nikotinamida, (b) serbuk katekin, (c) serbuk kokristal rotary, (d) serbuk kokristal suhu ruang.



GAMBAR 2. Morfologi (a) katekin perbesaran 1000x, (b) katekin perbesaran 5000x, (c) nikotinamida perbesaran 1000x, (d) kokristal rekristalisasi dengan rotary perbesaran 1000x, (e) kokristal rekristalisasi dengan rotary perbesaran 5000x, (f) kokristal rekristalisasi dengan suhu ruang perbesaran 1000x, (g) kokristal rekristalisasi dengan suhu ruang perbesaran 5000x.



GAMBAR 3. Termogram DTA-TG: (a) serbuk katekin, (b) serbuk nikotinamida, (c) serbuk kokristal rotary, (d) serbuk kokristal suhu ruang, (e) gabungan.

Rigaku tipe RINT-2500. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter K α , voltase 40 kV, arus 40 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta 5°–35°. Sampel diletakkan pada *sampel holder* (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. **Uji Kelarutan** dilakukan terhadap sampel katekin, nikotinamida, kokristal katekin-nikotinamida yang direkristalisasi menggunakan *rotary evaporator*, dan kokristal katekin-nikotinamida yang direkristalisasi dengan penguapan pada suhu ruang yang dibuat menjadi larutan jenuh dengan menggunakan air suling bebas CO $_2$. Pengujian ini dilakukan di dalam Erlenmeyer 100 mL, kemudian dibiarkan selama 24 jam menggunakan alat *orbital shaker*. Timbang katekin 150 mg dalam Erlenmeyer 100 mL, kokristal katekin-nikotinamida yang direkristalisasi menggunakan *rotary evaporator* 213,1 mg dalam Erlenmeyer 100mL, dan kokristal kokristal katekin-nikotinamida yang direkristalisasi dengan penguapan pada suhu ruang 213,1 mg dalam Erlenmeyer 100 mL. Setelah itu sampel diambil 2,5 mL diencerkan sebanyak 10 kali, lalu diuji menggunakan HPLC dengan fase gerak air-asetonitril-metanol-etil asetat-asam asetat glasial (89:6:1:3:1).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Spektroskopi FT-IR

Analisis spektroskopi FT-IR dilakukan untuk melihat spektrum yang terbentuk dari kokristal katekin-nikotinamida. Hasil uji menunjukkan bahwa spektrum IR yang diberikan oleh kokristal katekin-nikotinamida menunjukkan ketajaman puncak berbeda yang dihasilkan pada masing-masing zat akibat bentuk konformasi molekul dan kadar zat dalam sampel pada saat analisis dilakukan. Spektrum IR dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Analisis Mikroskopik

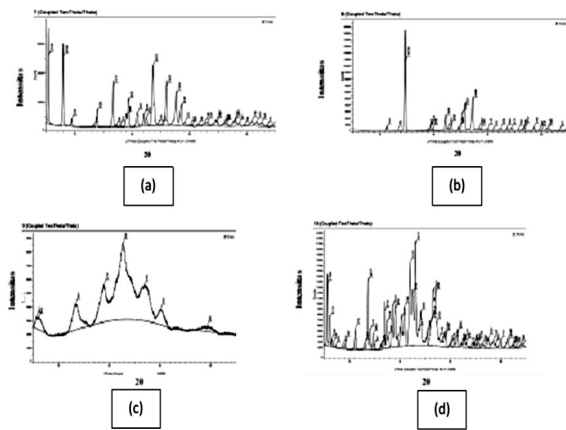
Dari hasil SEM dapat dilihat terbentuknya habit kristal baru yang berbeda dari habit kristal murni. yaitu berbentuk seperti jarum pada katekin dan nikotinamida berbentuk seperti batang, sedangkan habit pada kokristal terlihat seperti batang dan membentuk agregat. Untuk lebih jelasnya, habit kristal yang terbentuk dapat dilihat pada **Gambar 2**.

Analisis Termal

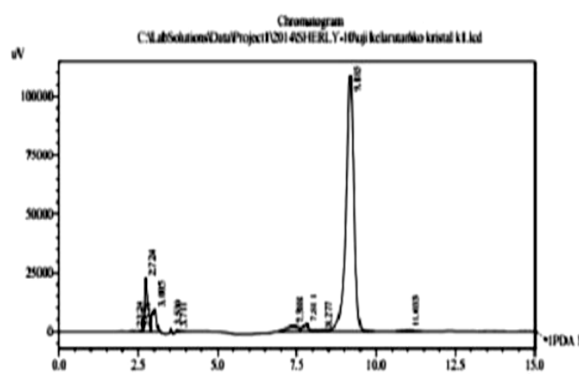
Katekin memiliki jarak lebur yaitu 155,04°C yang menunjukkan titik lebur pada katekin anhidrat. Pada 60,05°C dan 92°C menunjukkan titik lebur pada katekin tetrahidrat dan monohidrat. Nikotinamida memiliki titik lebur 132,35°C. Sedangkan analisis termal kokristal dengan *rotary* menggunakan alat DTA-TG belum memperlihatkan puncak endotermik yang tajam. Rekristalisasi dengan suhu ruang memperlihatkan puncak endotermik baru pada titik 159,67°C yang merupakan titik lebur fase kokristal antara katekin-nikotinamida. Termogram hasil analisis termal dapat dilihat pada **Gambar 3**.

Analisis Difraksi Sinar-X

Dari difraktogram sinar-X dapat dilihat pada kokristal yang direkristalisasi dengan *rotary*



GAMBAR 4. Difraktogram sinar-X: (a) serbuk katekin, (b) serbuk nikotinamida, (c) serbuk kokristal rotary, (d) serbuk kokristal suhu ruang.



GAMBAR 5. Kromatogram katekin dalam kokristal katekin-nikotinamida (1:1 ekuimol).

TABEL 1. Hasil Uji Kelarutan Katekin dan Kokristal Katekin-Nikotinamida dalam Air Suling Bebas CO₂ Menggunakan HPLC dengan Fase Gerak Air-Asetonitril-Metanol-Etil Asetat-Asam Asetat Glisial (89:6:1:3:1)

Sampel	Luas Area	Kadar Terlarut (mg/100 mL)	Kadar Rata-rata (mg/100 mL)
Katekin	1669182	128,84	124,58 ± 4,13
	1633180	124,30	
	1603936	120,60	
Katekin dalam kokristal dengan rekristalisasi menggunakan rotary	1702572	133,05	132,17 ± 1,06
	1686308	131,00	
	1697933	132,46	
Katekin dalam kokristal dengan rekristalisasi penguapan pada suhu ruang	1713155	134,38	131,09 ± 3,88
	1653145	126,81	
	1694908	132,08	

terlihat lebih menyerupai amorf, karena hanya sedikit puncak-puncak yang dihasilkan. Sedangkan hasil difraktogram sinar-X pada kokristal katekin-nikotinamida yang diuapkan dengan suhu ruang menunjukkan puncak-puncak yang berbeda dibandingkan dengan katekin dan nikotinamida tunggal. Difraktogram hasil analisis sinar-X dapat dilihat pada **Gambar 4**.

Uji Kelarutan

Penetapan kadar dilakukan menggunakan HPLC dengan fase gerak air-asetonitril-metanol-etil asetat-asam asetat glisial (89:6:1:3:1) (Saito *et al.*, 2006) dan didapatkan waktu retensi untuk katekin adalah 9,185 menit dan nikotinamida adalah 2,724 menit.

Ini menunjukkan bahwa kedua zat telah dapat dipisahkan dengan baik menggunakan fase gerak ini. Dari hasil uji kelarutan katekin dibanding dengan katekin dalam kokristal rotary dan kokristal suhu ruang terdapat peningkatan yang tidak signifikan, yaitu dari 124,58 mg/100 mL menjadi 132,17 mg/100 mL dan 131,09 mg/100 mL.

PEMBAHASAN

Analisis Spektroskopi FT-IR

Pada katekin, terdapat ikatan O-H pada daerah bilangan gelombang 3200-3550, yaitu pada bilangan gelombang 3200. Pada nikotinamida, terdapat ikatan N-H pada daerah bilangan gelombang 3100-3500, yaitu pada bilangan gelombang 3355. Setelah dilakukan rekristalisasi membentuk kokristal menggunakan rotary maupun suhu ruang, terdapat puncak yang menunjukkan ikatan O-H dan N-H yang bergeser dari zat murninya. Ikatan O-H pada kokristal rotary bergeser ke bilangan gelombang 3219 dan pada kokristal suhu ruang bergeser ke bilangan gelombang 3178. Ikatan N-H pada kokristal rotary maupun pada suhu ruang menunjukkan pergeseran ke arah bilangan gelombang yang lebih besar, yaitu 3362 dan 3359. Terjadinya pergeseran bilangan gelombang ke arah yang lebih besar dimungkinkan karena N-H berikatan dengan O-H pada katekin yang menyebabkan ikatannya lebih dekat. Hal ini mengakibatkan energi yang dibutuhkan untuk memvibrasi menjadi lebih besar sehingga terjadilah pergeseran bilangan gelombang ke arah frekuensi yang lebih besar (Triani, 2012).

Analisis Mikroskopik

Terdapat perbedaan bentuk habit kristal pada kokristal katekin-nikotinamida yang direkristalisasi menggunakan rotary evaporator, dan kokristal katekin-nikotinamida yang direkristalisasi dengan penguapan pada suhu ruang, dimana kokristal katekin-nikotinamida yang direkristalisasi menggunakan rotary evaporator memiliki ukuran kristal yang lebih kecil dibandingkan kokristal katekin-nikotinamida yang direkristalisasi dengan penguapan pada suhu ruang. Namun bentuk kristalnya sama-sama berbentuk seperti batang dan membentuk agregat. Hasil SEM ini sekaligus menunjukkan bahwa terjadi interaksi antara katekin dan nikotinamida yang dapat mempengaruhi morfologi kristal masing-masing zat (Alatas *et al.*, 2013).

Analisis Termal

Dari data yang didapatkan mengindikasikan perbedaan titik lebur sistem biner hasil kokristalisasi yang diduga terbentuk campuran eutektik antara katekin-nikotinamida. Selain itu termogram kokristal katekin-nikotinamida metode rekristalisasi menggunakan rotary evaporator dengan kokristal rekristalisasi dengan penguapan pelarut pada suhu ruang menunjukkan puncak yang berbeda. Hal ini mungkin terjadi karena pada kokristal yang direkristalisasi menggunakan rotary zat berbentuk seperti amorf sehingga puncak termogramnya tidak tajam, sedangkan pada kokristal yang direkristalisasi menggunakan suhu ruang zat berbentuk kristal sehingga terbentuk puncak yang tajam. Analisis

termal DTA digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat materi diberikan energi panas (Zaini *et al.*, 2011).

Analisis Difraksi Sinar-X

Terbentuknya fase kristalin baru dari hasil interaksi antar kedua komponen maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-x yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen (Zaini *et al.*, 2010). Difraktogram kokristal yang direkrualisasi dengan *rotary* terlihat lebih menyerupai amorf, karena hanya sedikit puncak-puncak yang dihasilkan. Sedangkan hasil difraktogram sinar-x pada kokristal katekin-nikotinamida yang diuapkan dengan suhu ruang menunjukkan puncak-puncak yang berbeda dibandingkan dengan katekin dan nikotinamida tunggal. Namun terdapat beberapa puncak yang terdapat pada difraktogram kokristal dengan *rotary* yang mendekati puncak yang terdapat pada difraktogram kokristal dengan suhu ruang, seperti pada $2\theta = 848$ dan 365 yang terdapat pada kokristal dengan *rotary* dan $2\theta = 845$; 847 dan 365 yang terdapat pada kokristal dengan suhu ruang. Hal ini mungkin terjadi karena penguapan pelarut menggunakan *rotary* berlangsung pada suhu yang lebih tinggi dari pada suhu ruang, yaitu pada suhu 50°C . Sehingga proses rekristalisasi pertumbuhan kristal belum berlangsung secara sempurna, yang mengakibatkan derajat kristalinitas yang teramati melalui difraktogram sinar-x menjadi rendah, hanya sedikit terdapat puncak-puncak kristal. Sedangkan hasil difraktogram sinar-x pada kokristal katekin-nikotinamida yang diuapkan dengan suhu ruang menunjukkan puncak-puncak yang berbeda dibandingkan dengan katekin dan nikotinamida tunggal. Dengan timbulnya puncak-puncak baru tersebut menunjukkan terjadinya bangunan struktur fisika yang baru (Nugrahani *et al.*, 2007). Dengan

demikian dapat dikatakan bahwa pada kokristal katekin-nikotinamida yang diuapkan dengan suhu ruang, terbentuk fase kristalin baru.

Uji Kelarutan

Dari hasil uji kelarutan katekin dibanding dengan katekin dalam kokristal *rotary* dan kokristal suhu ruang terdapat peningkatan yang tidak signifikan, yaitu dari $124,58 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ menjadi $132,17 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ dan $131,09 \text{ mg}/100 \text{ mL}$. Hal ini dapat disimpulkan bahwa kokristal yang terbentuk hanya dapat sedikit meningkatkan kelarutan dari katekin, dan peningkatan kelarutan yang terjadi tidak signifikan. Hal ini kemungkinan dapat terjadi karena baik pada kokristal *rotary* maupun suhu ruang yang teramati pada analisis SEM, partikel zat sama-sama membentuk agregat sehingga tidak memberikan peningkatan kelarutan yang signifikan dari katekin murni.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

- pada metode pembentukan kokristal katekin-nikotinamida rekristalisasi penguapan pelarut pada suhu ruang, terbentuk kokristal katekin-nikotinamida dengan perbandingan ekuimol (1:1);
- pada metode pembentukan kokristal katekin-nikotinamida rekristalisasi penguapan pelarut menggunakan *rotary* belum terbentuk fase kristalin baru;
- kokristal katekin-nikotinamida yang direkrualisasi dengan penguapan pelarut pada suhu ruang maupun rekristalisasi penguapan pelarut menggunakan *rotary* memberikan peningkatan kelarutan yang tidak signifikan, yaitu dari kelarutan katekin $124,58 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ menjadi $131,09 \text{ mg}/\text{mL}$ dan $132,17 \text{ mg}/100 \text{ mL}$.

DAFTAR PUSTAKA

- Alatas F, Sundani NS, Lucy S, Ismunandar, dan Hidehiro U, 2013, Cocrystal Formation between Didanosine and Two Aromatic Acids, *Int J Pharm Pharm Sci*, 5(3), 275-280.
- Bakhtiar A, Putra DP, dan Rahmawati N, 2011, **Optimasi Metoda Isolasi Katekin dari Gambir untuk Sediaan Farmasi dan Senyawa Marker**, Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang.
- Ismail S dan Asad M, 2009, Immunomodulatory Activity of Acacia Catechu, *Indian J Physiol Pharmacol*, 53(1), 25-33.
- Khopkar SM, 1990, **Konsep Dasar Kimia Analitik**, UI Press, Jakarta.
- Kresnawaty I dan Zainuddin A, 2009, Aktivitas Antioksidan dan Antibakteri dari Derivat Metil Ekstrak Etanol Daun Gambir (*Uncaria gambir*), *J Littri*, 15(4), 145-151.
- Lucida H, Bakhtiar A, dan Putri AW, 2007, **Formulasi Sediaan Antiseptik Mulut dari Katekin Gambir**, Universitas Andalas, Padang.
- Nugrahani I, Asyarie S, Soewandhi SN, dan Ibrahim S, 2007, Solid State Interaction Between Amoxicillin Trihydrat and Potassium Clavulanat, *Malays J Pharm Sci*, 5, 45-57.
- Saito ST, Welzel AK, Suyenaga ES, dan Bueno F, 2006, A Method for Fast Determination of Epigallocatechin Gallate (EGCG), Epicatechin (EC), Catechin (C) and Caffeine (CAF) in Green Tea Using HPLC, *Cienc Technol Aliment Campinas*, 26(2), 394-400.
- Sekhon, BS, 2009, Pharmaceutical co-crystals-A Review, *ARS Pharm*, 50(3), 99-117.
- The Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain, 1968, **British Pharmaceutical Codex**, The Pharmaceutical Press, London.
- Triani F, 2012, Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Suksinat Sebagai Koformer, *Skripsi*, FMIPA UI, Depok.
- Zaini E, Halim A, Soewandhi SN, dan SetyawanD, 2011, Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Kokristalisasi dengan Nikotinamida, *J Farm Indones*, 5, 205-212.
- Zaini, E, Sumirtaputra, YC, Soewandhi, SN, Halim, A, 2008, Formation of Cocrystal between Trimethoprim and Sulfamethoxazole by Solid State Grinding, *Proc Asean Sci Conf Pharm Technol*, USM Penang Malaysia.
- Zaini, E, Yeyet, CS, Soewandhi, SN, Halim, A, 2010, Identifikasi Interaksi Fisika antara Trimetoprim dan Sulfametoksazol dengan Metode Kontak Kofler dan Reaksi Kristalisasi, *Maj Farm Indones*, 21(1), 32 - 39.